



**You have downloaded a document from
RE-BUŚ
repository of the University of Silesia in Katowice**

Title: Nieliniowe własności sygnałów elektromiografii powierzchniowej u pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego

Author: Paulina Trybek

Citation style: Trybek Paulina. ([2019]). Nieliniowe własności sygnałów elektromiografii powierzchniowej u pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIWERSYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

UNIWERSYTET ŚLĄSKI

**Nieliniowe własności sygnałów
elektromiografii powierzchniowej
u pacjentów leczonych z powodu raka
jelita grubego**

Paulina Trybek

Rozprawa doktorska z dziedziny nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie
nauk fizycznych

promotor: dr hab. Łukasz Machura

promotor pomocniczy: dr n. med. Michał Nowakowski

Abstrakt

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej jest analiza sygnałów elektromiografii powierzchniowej, które charakteryzują aktywność zwieracza zewnętrznego odbytnicy w trakcie leczenia raka jelita grubego. Badana aktywność mięśniowa może służyć jako bardzo cenne źródło wiedzy o możliwej dysfunkcji nerwowo-mięśniowej po operacyjnym usunięciu guza. Metodyka analizy danych obejmowała zestaw metod nieliniowych, w tym przede wszystkim analizę multifraktałną oraz techniki oparte na badaniu informacji zawartej w analizowanych przebiegach czasowych. Wybrane techniki zostały zaimplementowane z uwzględnieniem szeregu czynników tj. rodzaju leczenia chirurgicznego, czasu jaki upłynął od operacji, stanu napięcia mięśnia oraz punktu rejestracji sygnału (lokalizacji elektrod w różnych głębokościach kanału odbytnicy).

W oparciu o metodę Multifraktałnej Beztrendowej Analizy Fluktuacyjnej multifraktałny charakter sygnałów zidentyfikowano w zakresie krótkich skal czasowych. Centralnym punktem tych badań jest oszacowanie spektrum (widma) multifraktałnego. Analizie poddano dwa główne parametry widma - szerokość widmową oraz maksimum. Otrzymane wyniki wykazały obecność różnic istotnych statystycznie dla wybranych stanów leczenia oraz specyficznych głębokości pomiarowych.

W dalszej części analizy skoncentrowano się na miarach opartych na teorii informacji. Charakterystyka średnich wartości informacji zawartej w sygnale pozwoliła na zróżnicowanie poszczególnych stanów napięcia mięśniowego oraz wykazała większą złożoność sygnału miograficznego w stanie relaksacji mięśniowej. Klasyczna charakterystyka podstawowych miar teorii informacji w postaci entropii Shannona oraz entropii spektralnej nie wykazała istotnych zmian pomiędzy poszczególnymi stanami leczenia. W związku z tym postanowiono zastosować bardziej zaawansowane techniki ekstrakcji informacji z sygnału. Analiza Entropii Próby oraz jej rozszerzenie dla wielu skal czasowych pozwoliły na wyróżnienie specyficznych stanów leczenia oraz głębokości w kanale odbytnicy dla których wartości informacji zawartej w sygnale są najbardziej zróżnicowane. Co więcej, udało się wykazać, że w tych specyficznych stanach, etap bezpośrednio po operacji wyróżnia się największym stopniem zróżnicowania ze względu na rodzaj prowadzonego leczenia, co również znajduje uzasadnienie kliniczne.

Podziękowania

Serdeczne podziękowania kieruję do mojego Promotora dr hab. Łukasza Machury za nieocenioną pomoc, poświęcony czas oraz zaangażowanie w realizację tej pracy, a także wszelkie wskazówki merytoryczne oraz wyrozumiałość w przybliżaniu trudnej problematyki z zakresu nieliniowych metod analizy danych.

Pragnę gorąco podziękować Promotorowi pomocniczemu dr n. med. Michałowi Nowakowskiemu za możliwość współpracy, cenne sugestie i dyskusje, które pomogły mi lepiej zrozumieć przedstawione w pracy zagadnienia.

Dziękuję również wszystkim Koleżankom i Kolegom, którzy wielokrotnie służyli mi radą, okazali życzliwość i wsparcie.

Spis treści

Abstrakt	i
Podziękowania	ii
Spis obrazków	vi
Spis tabel	ix
Spis stosowanych skrótów	x
1 Biologiczne podstawy elektromiografii	1
1.1 Podstawy elektrofizjologii mięśni	2
1.1.1 Ogólna charakterystyka tkanki mięśniowej	2
1.1.2 Komórka mięśniowa	3
1.1.3 Mechanizm skurczu mięśnia	4
1.1.4 Potencjał błonowy	5
1.1.5 Potencjał czynnościowy	6
1.1.6 Synapsa nerwowo-mięśniowa	8
1.1.7 Jednostka motoryczna	9
1.2 Elektromiografia	10
1.2.1 Elektromiografia igłowa (iEMG)	11
1.2.2 Elektromiografia powierzchniowa (pEMG)	11
1.3 Rola pEMG w diagnostyce mięśniowej podczas terapii raka jelita grubego	13
2 Dynamika nieliniowa w układach biologicznych	15
2.1 Koncepcja nieliniowości biosystemów	15
2.2 Systemy chaotyczne	16
2.3 Chaos w układach biologicznych	18
2.4 Obiekty fraktalne	19
2.5 Fraktalność serii czasowych	20
2.6 Metody fraktalne w analizie sygnałów	21
2.7 Metody nieliniowe w analizie sygnałów	22
2.7.1 Przestrzeń fazowa	22
2.7.2 Wykładnik Lapunowa	23
2.7.3 Wymiar korelacyjny	24
2.7.4 Badanie nieliniowości serii czasowych	25
2.8 Teoria Informacji w układach biologicznych	26

3	Materiał badawczy i cel badań	27
3.1	Materiał badawczy	27
3.2	Cel badań	28
4	Metodyka analizy danych	30
4.1	Beztrendowa Analiza Fluktuacyjna	30
4.1.1	Usuwanie trendu w oparciu o Empiryczną Analizę Modów	31
4.2	Multifraktalna beztrendowa analiza fluktuacyjna	33
4.3	Metoda MFDFA oparta o punkt skupienia	39
4.4	Techniki entropii informacyjnej	41
4.4.1	Entropia Shannona	42
4.4.1.1	Entropia Spektralna	42
4.4.1.2	Entropia Próby	43
4.4.1.3	Entropia wieloskalowa	45
5	Własności analizowanych szeregów	46
5.1	Stacjonarność danych	46
5.1.1	Stacjonarność analizowanych danych	47
5.2	Wyznaczenie parametrów przestrzeni fazowej	50
5.2.1	Własności chaotyczne pEMG	51
5.2.2	Nieliniowość pEMG - metoda danych zastępczych	52
6	Wyniki analizy multifraktalnej	54
6.1	Multifraktalna analiza fluktuacyjna	54
6.1.1	Dopasowanie trendu	55
6.1.2	Funkcja skalowania $S(q, s)$	56
6.1.3	Analiza widmowa	56
6.1.4	Źródło multifraktalności	57
6.1.5	Parametry widmowe	58
6.2	Analiza MFDFA w małym przedziale skalowania	60
6.2.1	Podsumowanie	62
7	Charakterystyka pEMG z użyciem miar entropii informacyjnej	64
7.1	Entropia Shannona i entropia spektralna	64
7.1.1	Entropia Shannona	64
7.1.2	Entropia spektralna	66
7.1.3	Podsumowanie	68
7.2	Entropia próby oraz Entropia multiskalowa	68
7.2.1	Entropia próby	69
7.2.2	Entropia Multiskalowa	71
7.2.3	Analiza statystyczna	76
7.3	Podsumowanie	77
8	Dyskusja	79
A	Spis publikacji	83

B Spis konferencji	85
---------------------------	-----------

Bibliografia	87
---------------------	-----------

Spis rysunków

1.1	Schemat struktury mięśnia poprzecznie prążkowanego w stanie relaksacji. Pasma A - pasmo anizotropowe, pasmo I - pasmo izotropowe, strefa H - część środkowa pasma A	4
2.1	Układ Lorenza.	17
3.1	Przykładowe dane z zapisu pEMG obejmujące wszystkie stany leczenia D1 – D4 w stanie spoczynkowym mięśnia.	28
4.1	Widmo multifrakalne	35
4.2	Przykład funkcji skalowania dla różnych typów danych fizjologicznych . .	38
4.3	Przykład widm multifrakalnych dla różnych typów danych fizjologicznych	39
4.4	Przykład usunięcia degeneracji widmowej z użyciem metody opartej o punkt skupienia (<i>Focus Based Multifractal</i>).	41
4.5	Wizualizacja procedury coarse-grained. Rysunek wzorowany na pracy Costa, Madalena, Ary L. Goldberger, and C-K. Peng. "Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series." <i>Physical review letters</i> 89.6 (2002): 068102.	45
5.1	Stan relaksacji	48
5.2	Stan skurczu	48
5.3	Prezentacja przebiegów czasowych w stanie relaksacji mięśnia (panele górne) oraz skurczu (panele dolne). Zaprezentowane charakterystyki przedstawiają aktywność mięśnia ZZO zmierzoną dla jednego kanału: pełny pomiar (wykres górny), pełny pomiar wraz z nałożoną średnią oraz odchyleniami standardowymi (wykres środkowy); 1000 punktów pomiarowych wraz z nałożoną średnią oraz odchyleniami standardowymi (wykres dolny).	48
5.4	Wyznaczenie parametru opóźnienia τ w oparciu o funkcję autokorelacji serii. Panel górny (kolor niebieski) reprezentuje stan spoczynkowy mięśnia, natomiast panel dolny (kolor czerwony) charakteryzuje fazę skurczu. Zaprezentowane wyniki charakteryzują stan przed operacją.	50
5.5	Wyznaczenie wymiaru zanurzenia m_d w oparciu o metode FNN. Niebieskie i czerwone krzywe reprezentują odpowiednio stan relaksacji i skurczu. Zaprezentowane wyniki charakteryzują stan przed operacją.	51

5.6	Spektrum mocy dla surowych danych zarejestrowanych w trakcie maksymalnego dobrowolnego skurczu (kolor czerwony) oraz stanu spoczynkowego mięśnia (kolor niebieski). Ciemnym/jasnym szarym zaznaczone są widma mocy wyznaczone dla serii zastępczych (po 100 przypadków dla każdego stanu napięcia mięśniowego) odpowiednio w przypadku skurczu/relaksacji.	52
5.7	Wartości wykładnika Lapunowa obliczone dla oryginalnych serii w stanie relaksacji i skurczu (kolor niebieski i czerwony) oraz odpowiadających im serii zastępczych (kolor szary).	53
6.1	Porównanie wyznaczania trendu wysumowanego sygnału (niebieska linia przerywana) w standardowej metodzie najmniejszych kwadratów (DFA, czarna ciągła linia) oraz empirycznej analizie modów (DFA-EMD, czerwona ciągła linia), źródło: [1]	55
6.2	Funkcja skalowania $S(q, s)$ wyznaczana w standardowej metodzie DFA (+) oraz w oparciu o EMD-DFA (\times), źródło: [1]	57
6.3	Widma wyznaczone w indywidualnych stadiach leczenia $D1 - D4$. Każdy panel zawiera zestawy różnych widm: szerokie widma po prawej stronie charakteryzują mały zakres skalowania $s \in [2^4, 2^6]$, środkowe widma przedstawiają pełny zakres po operacji tasowania ($s \in [2^4, 2^{11}]$) natomiast skupiska punktów dla najmniejszej liczby wykładnika osobliwości charakteryzują zakres dużych skal $s > 2^8$. W każdym przypadku widma wyznaczone są przez standardową metodę MFDFA oraz w oparciu o EMD, źródło: [1]	57
6.4	Porównanie wartości szerokości spektralnej (lewy panel) oraz szerokości połówkowej (prawy wykres) widm multifrakalnych w poszczególnych stadiach leczenia. Na każdym z wykresów przedstawiono dodatkowy podział na stan skurczu i relaksacji mięśnia ZZO. Widoczny jest spadek wartości Δ oraz $\Delta_{1/2}$ dla etapu 1 miesiąc po operacji oraz ponowny wzrost tych wartości po około roku rekonwalescencji.	62
7.1	Aktywność mięśniowa dla przykładowego stanu opisywanego przez 16 elektrod. W celu lepszej wizualizacji surowych przebiegów zaprezentowano fragment pomiaru (0.1 sekundy) (a); histogramy prezentujące rozkłady amplitud zaprezentowanych przebiegów czasowych (b), źródło: [2]	65
7.2	Rozkład entropii Shannona H_x wyliczony dla wszystkich analizowanych sygnałów pEMG aktywności ZZO. Jasnoniebieskie krzywe obrazują rozkłady wyliczone indywidualnie w stanach przed i po operacji, źródło: [2]	65
7.3	Przykładowe widmo mocy obliczone dla surowych danych pEMG, czarne kropki oznaczają periodogram. Czerwone kropki charakteryzują widmo mocy obliczone metodą Welch, źródło: [2]	66
7.4	Rozkład entropii spektralnej $p(H_f)$ dla wszystkich analizowanych sygnałów (szary) oraz indywidualnie dla różnych stanów napięcia mięśniowego: MVC (pomarańczowy) i stanu spoczynkowego (niebieski), źródło: [2]	67
7.5	Przykładowe serie pEMG zarejestrowane przed zabiegiem operacyjnym D_1 (panel górny, pomarańczowy kolor) oraz dwukrotnie po operacji, D_2 (panel środkowy, kolor szary) i D_3 (panel dolny, kolor czerwony). Zaprezentowano surowe przebiegi (linie pełne) oraz sygnały znormalizowane $\hat{V} = V/\sigma_V$ (linie przezroczyste), gdzie σ oznacza odchylenie standardowe serii, źródło: [3]	69

7.6	Entropia próbki w funkcji wymiaru zanurzenia. Na lewym panelu zaprezentowano stan maksymalnego dobrowolnego skurczu, natomiast wykres prawy przedstawia stan spoczynkowy ZZO. Wartości <i>SampEn</i> zaprezentowano jako średnie z 16 kanałów dla wybranego stanu przed zabiegiem operacyjnym D_1 , źródło: [3]	70
7.7	Średnie wartości entropii próby wyliczone dla pacjentów po zabiegu AR oraz LAR w różnych stanach leczenia oraz głębokości kanału odbytu. Górne wykresy przedstawiają odpowiednio różne głębokości w stanie relaksacji mięśnia. Panele poniżej przypisane są do maksymalnego dobrowolnego skurczu, źródło: [3]	70
7.8	Średnie krzywe MSE wyliczone dla wybranych przypadków: porównanie grupy AR i LAR w poszczególnych etapach leczenia, źródło: [3]	72
7.9	Średnie krzywe MSE wyliczone dla stanu spoczynkowego maksymalnego dobrowolnego skurczu (lewy panel) oraz ich punktowa reprezentacja (prawy panel), źródło: [3]	73
7.10	Reprezentacja punktowa krzywych MSE. Podział na stan skurczu i relaksacji mięśnia na odpowiednich głębokościach w kanale odbytu. Wyniki zaprezentowano dla wszystkich analizowanych sygnałów	74
7.11	Średnie krzywe MSE otrzymane w stanie relaksacji ZZO: porównanie stanów $D1 - D2$ indywidualnie w grupach AR i LAR, źródło: [3]	75
7.12	Średnie krzywe MSE otrzymane w stanie skurczu ZZO: porównanie stanów $D1 - D2$ indywidualnie w grupach AR i LAR, źródło: [3]	75

Spis tabel

5.1	Wyniki testu ADF i KPPS dla przykładowych serii w stanie skurczu i relaksacji mięśnia	49
5.2	Wartości wykładników Lapunowa oraz wymiaru korelacyjnego wyliczone dla przykładowych serii (wybranego kanału w stanie skurczu oraz relaksacji mięśnia zarejestrowanych przed operacją). Do wyznaczenia λ oraz D_k wybrano wartość wymiaru zanurzenia $m_d = 4$	51
6.1	Średnia wartość szerokości spektralnej $\langle \Delta \rangle$ and maksimum widmowego $\langle h_{max} \rangle$ wraz z odchyleniem standardowym wyliczone dla wszystkich kanałów w poszczególnych etapach leczenia, źródło: [1]	59
6.2	Wyniki testu Anova Friedmana dla parametrów spektralnych. Istotność statystyczna badana jest pomiędzy wartościami parametrów spektralnych charakteryzującymi poszczególne stany leczenia $D1$ - $D4$, źródło: [1]	59
6.3	Średnie wartości parametrów spektralnych wyliczone w grupie 20 pacjentów. Wyniki przedstawiono dla trzech stanów leczenia $D1 - D3$. Rozpatrywana aktywność mięśniowa dotyczy głębokości 1cm w kanale odbytu w stanie skurczu oraz relaksacji mięśnia.	62
7.1	Podstawowe statystyki rozkładów entropii widmowej w sygnałach pEMG. Wszystkie wartości są przedstawione z dokładnością do czterech cyfr znaczących.	67
7.2	Porównanie grup AR i LAR: wartości p dla nieparametrycznych statystyk U Manna-Whitneya dla parametru <i>SampEn</i> na poszczególnych głębokościach w kanale odbytu 5cm – 1cm oraz indywidualnych stadiach leczenia $D1 - D3$, źródło: [3]	76
7.3	Porównanie stanów leczenia na poszczególnych głębokościach kanału odbytu. Pełna statystyka Anova Friedmana dla parametrów <i>SampEn</i> liczonych jako średnie wartości z serii o różnych współczynnikach skalowania, źródło: [3]	77
7.4	Porównanie wartości <i>SampEn</i> wyliczonych na różnych głębokościach w kanale odbytu porównywane w poszczególnych stadiach leczenia. Pełna statystyka Anova Friedmana dla parametrów <i>SampEn</i> liczonych jako średnie wartości z serii o różnych współczynnikach skalowania, źródło: [3]	77

Spis stosowanych skrótów

AAFT	Adjust Fourier Transform (Dostosowana do Amplitudy Transformata Fouriera)
AR	Anterior Resection (Przednia Resekcja)
ADF	Augmented Dickey Fuller (Test Dickeya-Fullera)
CRC	Colorectal Cancer (Rak Jelita Grubego)
DFA	Detrended Fluctuation Analysis (Beztrendowa Analiza Fluktuacyjna)
EMD	Empirical Mode Decomposition (Empiryczna Analiza Modów)
FMF	Focus Based Multifractal Formalism (Formalizm Analizy Multifraktalnej Oparty o Punkt Skupienia)
iEMG	Elektromiografia Igłowa
IMF	Intrinsic Mode Function (Wewnętrzny Mod Empiryczny)
KPPS	Kwiatkowski Phillips Schmidt Shin (Test Kwiatkowski–Phillips–Schmidt–Shin)
LAR	Lower Anterior Resection (Przednia Niska Resekcja)
LARS	Lower Anterior Resection Syndrome (Zespół Przedniej Niskiej Resekcji)
MF DFA	Multifractal Detrended Fluctuation Analysis (Multifraktalna Beztrendowa Analiza Fluktuacyjna)
MSE	MultiScale Entropy (Entropia Multiskalowa)
MU	Motor Unit (Jednostka Motoryczna)
MUAP	Motor Unit Action Potential (Potencjał Czynnościowy Jednostki Motorycznej)
MVC	Maximum Voluntary Contraction (Maksymalny Dobrowolny Skurcz)
pEMG	Elektromiografia Powierzchniowa
SampEn	Sample Entropy (Entropia Próby)
ZZO	Zwieracz Zewnętrzny Odbytu

Rozdział 1

Biologiczne podstawy elektromiografii

Rezultatem procesów fizjologicznych jest produkcja energii. Od lat jesteśmy w stanie rejestrować ją za pomocą zewnętrznych urządzeń pomiarowych. Przykłady takich procesów to elektryczna aktywność serca, mózgu czy mięśni, gdzie energia elektryczna magazynowana w postaci prądu jonowego musi zostać zamieniona za pomocą odpowiednich elektrod na sygnał możliwy do zapisu. Terminologia przypisana do sygnałów elektrofizjologicznych działa według określonego schematu „E-x-G”, w którym E- stanowi przedrostek od słowa *elektro*, x-określa proces fizjologiczny, natomiast G oznacza w praktyce *-gram* lub *-grafia*, czyli odnosi się bezpośrednio do finalnego aspektu detekcji i obrazowania danych. Wyróżniamy szereg technik pomiarowych tj. EKG - elektrokardiografia (ang. *ECG-electrocardiography*), EEG - elektroencefalografia (ang. *electroencephalography*), EOG - elektrookulografia (ang. *electrooculography*), ERG - elektoretinografia (ang. *electroretinography*), EGG - elektrogastrografia (ang. *electrogastrography*) czy wreszcie będąca przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej EMG - elektromiografia (ang. *electromyography*) [4]. Krytycznym punktem badań jest dopasowanie odpowiedniego systemu detekcji i konwersji sygnału, w sposób adekwatny do rozpatrywanej dynamiki. Niezwykle istotne jest objęcie pomiarem najistotniejszych skal czasowych rejestrowanych procesów biologicznych. Często także ryzyko związane z inwazyjnością metody stawia duże ograniczenia związane z optymalną detekcją pożądanego zjawiska. Rejestracja sygnału stanowi jedynie fazę wstępną, która wymaga wielu etapów dalszej obróbki zebranych danych oraz złożonego ich przetwarzania w celu wyciągnięcia poprawnych

wniosków. Sygnały mięśniowe wydają się być tutaj odpowiednim przykładem ze względu na wysoki stopień skomplikowania, który bezpośrednio wynika z wielu czynników, opisanych szczegółowo w kolejnych paragrafach.

1.1 Podstawy elektrofizjologii mięśni

Prawidłowe zrozumienie technik detekcji sygnałów miograficznych wymaga dokładnego poznania mechanizmów stojących za elektrofizjologią pracy mięśni. System motoryczny człowieka wykazuje wysoką różnorodność związaną przede wszystkim z rodzajem tkanki mięśniowej, pełnioną funkcją czy stopniem złożoności układu unerwiającego. Kompleksowa charakterystyka pełnych mechanizmów leżących u podstaw funkcjonowania systemu nerwowo-mięśniowego jest niezwykle szerokim zagadnieniem. W pracy skoncentrowano się na podstawach dotyczących fizjologii i biofizyki skurczu mięśnia istotnych z punktu widzenia rejestracji sygnału elektromiograficznego.

1.1.1 Ogólna charakterystyka tkanki mięśniowej

Mięśnie stanowią około 40 procent masy dorosłego człowieka. Tkanka mięśniowa dzieli się na gładką i poprzecznie prążkowaną. Ta ostatnia wykazuje dodatkowy podział na szkieletową i sercową.

Najprostsza w swojej strukturze jest budowa mięśni gładkich, które posiadają wrzecionowaty kształt komórek z umieszczonym centralnie jądrem. Skurcz przebiegający w tkance mięśniowej gładkiej ma charakter neurogenny i jest sterowany przez autonomiczny układ nerwowy, odbywa się zatem niezależnie od naszej woli. Brak możliwości intencjonalnego sterowania siłą skurczu oraz w ogóle jego inicjacji jest automatycznie powiązany z pełnioną funkcją w organizmie. Mięśnie gładkie związane są w większości z prawidłowym funkcjonowaniem narządów wewnętrznych. Występują w ścianach naczyń krwionośnych, ścianach i śluzówkach narządów jamistych oraz przewodów tworzących układ pokarmowy, układ moczowy, drogi oddechowe czy drogi żółciowe wątroby.

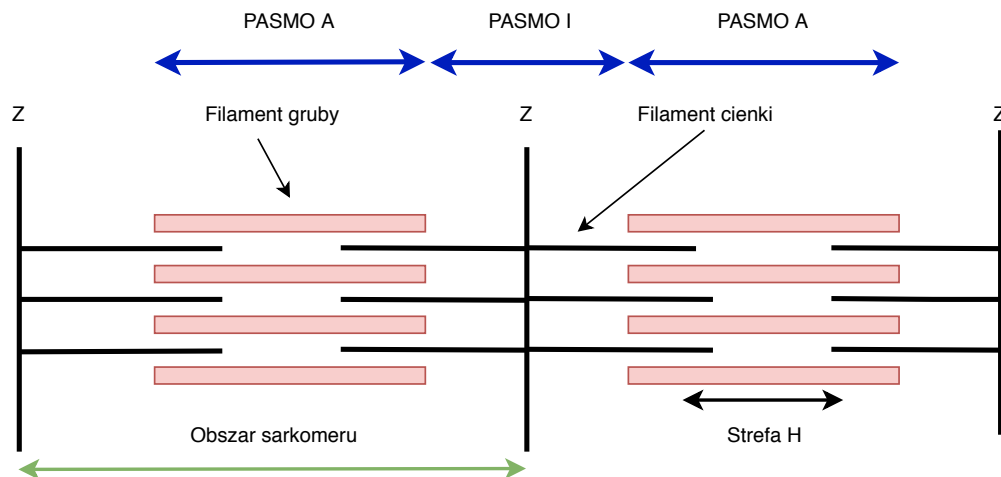
W przypadku mięśni szkieletowych tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana posiada regularną budowę z komórkami o walcowatym kształcie z rozmieszczonymi obwodowo jądrami. W przeciwieństwie do mięśni gładkich, skurcz sterowany jest przez somatyczny

układ nerwowy, co oznacza, że skurcze są wolicjonalne. Mięśnie szkieletowe budują przede wszystkim układ motoryczny kręgowców. W zależności od stopnia nasycenia mioglobina skurcz mięśni posiada zróżnicowaną dynamikę. Dla wysokiego stężenia mioglobiny może być silny i długotrwały (przykładem są tutaj mięśnie grzbietowe człowieka). W mięśniach o mniejszej zawartości mioglobiny skurcz jest silny i dynamiczny przez co mięsień szybko się męczy, np. mięśnie kończyn górnych. Indywidualnym przykładem tkanki poprzecznie prążkowanej jest mięsień sercowy unerwiany przez układ autonomiczny. W przeciwieństwie do mięśni szkieletowych, włókna mięśnia sercowego są widlasto rozgałęzione. Skurcz mięśnia ma charakter miogeny ponieważ jest inicjowany przez wewnętrzny układ przewodzący serca. System bodźcotwórczy serca posiada zespół wyspecjalizowanych komórek mających zdolność do generowania impulsów nerwowych, wciąż jednak pozostając pod kontrolą układu autonomicznego.

1.1.2 Komórka mięśniowa

Mięsień poprzecznie prążkowany złożony jest z włókien mięśniowych, podjednostek zwanych miocytami. Układ miocytów otacza pobudliwa elektrycznie błona. Każda komórka mięśniowa zawiera w obrębie wewnętrznej sarkoplazmy (cytozolu) układ równoległych miofibrili, którymi określana jest struktura tzw. włókienek kurczliwych. Podstawową jednostką czynnościową mięśnia jest sarkomer, który jest elementem powtarzalnym co około $2.3\mu\text{m}$ wzdłuż osi włókna mięśniowego. Schemat przedstawiający strukturę mięśnia poprzecznie prążkowanego w stanie relaksacji został przedstawiony na rysunku 1.1. Poszczególne sarkomery są oddzielone liniami Z, które są cienkimi błonami białkowymi ułożonymi prostopadle do osi miofibrili. Wzdłuż miofibrili występują naprzemiennie strefy A (pasma ciemne) oraz I (pasma jasne). Odcinki anizotropowe (A) i izotropowe (I) są zróżnicowane pod względem zdolności do załamania światła w mikroskopie polaryzacyjnym. Strefa A wykazuje zdolność do podwójnego załamania światła, przez co stanowi ciemniejsze prążki w zestawieniu z jednołomną strefą I. Prążek H stanowi jaśniejszy fragment pasma A. Z liniami Z łączą się cienkie filamenty zbudowane głównie z aktyny. Grube filamenty występują tylko w obrębie pasma A. Z kolei ich podstawowym składnikiem jest miozyna.

Filament cienki budują 2 łańcuszki aktynowe, tworząc owiniętą wokół siebie strukturę. W przestrzeniach pomiędzy łańcuszkami ułożone są nitki tropomiozyny, fibrylarnego



RYSUNEK 1.1: Schemat struktury mięśnia poprzecznie prążkowanego w stanie relaksacji. Pasma A - pasmo anizotropowe, pasmo I - pasmo izotropowe, strefa H - część środkowa pasma A

białka, które w konfiguracji z troponiną zdolną do wiązania kationów wapniowych Ca^{2+} pełni kluczową rolę w mechanizmach skurczu mięśnia. Miozyna jako budulec filamentów grubych tworzy nieco bardziej złożoną strukturę. Łańcuchy polipeptydowe miozyny są wydłużone i zakończone sferyczną główką. Kilkaset cząstek miozyny zorganizowanych w ten sposób, że główki miozynowe znajdują się symetrycznie na obu końcach tworzą strukturę filamentu grubego, gdzie jedynie środkowa część filamentu pozostaje gładka.

1.1.3 Mechanizm skurczu mięśnia

W skurcz mięśnia zaangażowanych jest szereg mechanizmów łączących procesy elektrofizjologiczne, biochemiczne oraz molekularne. Podstawą mechanizmu skurczu jest ruch cienkich i grubych filamentów względem siebie.

Interakcja aktyna-miozyna

Główną rolę w skurczu odgrywa miozyna, a konkretnie zmiany konformacyjne główki miozynowej, połączone także ze zdolnością miozyny do hydrolizy adenozynotryfosforanu (ATP) do adenozynodifosforanu (ADP) i grupy fosforanowej (P_i). W trakcie relaksacji mięśnia główki miozyny znajdują się w prostym ułożeniu do osi filamentów i miozyna nie wchodzi w interakcje z aktyną. Po zainicjowaniu impulsem nerwowym procesu stymulacji mięśnia miozyna w postaci kompleksu miozyna-ADP-fosforan (P_i) przylączy się do aktyny. Z kompleksu miozynowo-aktynowego zostają kolejno uwolnione grupa fosforanowa i ADP, a główka miozyny zmienia swój kąt nachylenia względem aktyny

i następuje moment skurczu mięśnia, polegający na przesunięciu cienkich filamentów względem grubych o około 10 nm w kierunku środka sarkomeru. By miozyna mogła wrócić teraz do stanu wyjściowego (okresu relaksacji mięśnia), następuje przyłączenie kolejnej cząsteczki ATP, która hydrolizuje do ADP i fosforanu P_i , czego następstwem jest powrót do pierwotnego stanu konformacyjnego, czyli prostopadłego ułożenia główki miozyny względem filamentów. Interakcja kompleksu miozynowego z aktyną jest silnie uzależniona od poziomu kationów Ca^{2+} i nie nastąpi poniżej pewnego stężenia wapnia w wewnątrzkomórkowej błonie komórek mięśniowych, tzw. retikulum sarkoplazmatycznym. Troponina, białko, które blokuje budowę kompleksu aktyna-miozyna jest wysoce selektywne względem stężenia jonów wapniowych. W momencie dotarcia impulsu nerwowego do komórki i depolaryzacji błony otwierają się tzw. kanaliki T otaczające retikulum sarkoplazmatyczne powodując transport jonów wapnia mogących się teraz wiązać z troponiną, która zmieniając swoją konformację przestrzenną przenosi zmiany także na jedno z białek miofilamentu cienkiego - tropomiozynę. Ta ostatnia przesuwając się inicjuje interakcję miozyny z aktyną.

1.1.4 Potencjał błonowy

We wszystkich komórkach występuje różnica potencjałów pomiędzy wnętrzem a otoczeniem komórki określana jako potencjał błonowy. Potencjał błonowy jest uwarunkowany różnicą w koncentracji jonów w płynach wewnątrz oraz międzykomórkowych. Głównymi jonami dającymi wkład do wartości tego potencjału są kationy sodowe Na^+ i potasowe K^+ oraz aniony chlorkowe Cl^- . Jeżeli w roztworze obecna jest błona przepuszczalna dla konkretnego typu jonów, a po obu stronach membrany istnieje różnica w koncentracji tych jonów, to wtedy ich przepływ będzie następował zgodnie z zasadami dyfuzji - od wyższego do niższego stężenia.

Jeżeli elektrolit będzie zawierał dwa typy jonów, np. Na^+ i Cl^- , a membrana pozostanie selektywna tylko dla jednego rodzaju, to transport jonów będzie powodował powstanie różnicy potencjałów wzdłuż błony aż do momentu osiągnięcia stanu równowagi w układzie. Wartość potencjału (np. dla rozpatrywanych kationów sodowych) w stanie równowagi opisana jest zależnością Nernsta 1.1, gdzie R jest stałą gazową, F - stałą Faradaya, Z określa ładunek natomiast T temperaturę. C_1 oraz C_2 określają stężenia jonu po obu

stronach membrany.

$$\Delta V_{Na^+} = \frac{RT}{ZF} \ln \left(\frac{C_1}{C_2} \right) \quad (1.1)$$

Charakterystyka Nernsta stanowi jednak duże uproszczenie, które nie uwzględnia poprawki na przepuszczalność poszczególnych jonów. Dlatego do wyznaczenia potencjału błonowego komórki stosuje się relację Goldmana 1.2. Indeksy w oraz z określają odpowiednio stężenie we wnętrzu i na zewnątrz komórki natomiast stałe P_K , P_{Na} oraz P_{Cl} charakteryzują przepuszczalności odpowiednich jonów [5].

$$\Delta V = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{P_K[K^+]_w + P_{Na}[Na^+]_w + P_{Cl}[Cl^-]_z}{P_K[K^+]_z + P_{Na}[Na^+]_z + P_{Cl}[Cl^-]_w} \quad (1.2)$$

Elektryczny model pobudliwości i przewodnictwa błonowego zaproponowali Hodgking i Huxley w 1952 r. [6]. Błona komórkowa przedstawiona jest jako kondensator o pojemności elektrycznej C_m . Model pozwala określić wkład poszczególnych gradientów stężeń w wartość potencjału spoczynkowego ΔV . Jednak w celu wyjaśnienia równowagi błonowej potrzebne jest dodatkowe założenie o istnieniu mechanizmów aktywnego transportu w poprzek błony, który utrzymuje prawidłowy gradient stężeń. W przypadku anionów chlorkowych wystarczający jest transport zgodny z gradientem stężeń. Dla kationów sodowych i potasowych konieczny jest transport aktywny. W przypadku kationów Na^+ wnikają one do wnętrza komórki zgodnie z gradientem stężeń natomiast są z niej „wyrzucane” za pośrednictwem pompy jonowej (kosztem energii wydatkowanej przez komórkę). W przypadku jonów potasowych część kationów musi być także transportowana aktywnie do wnętrza komórki.

1.1.5 Potencjał czynnościowy

Najszybszą drogą przekazywania sygnałów w komórce jest ta, która wykorzystuje zmiany potencjałów błonowych. Wzdłuż błony komórkowej występuje scharakteryzowany w poprzednim paragrafie potencjał błonowy, uwarunkowany gradientem stężeń. Jednak do komórek aktywnych elektrycznie możemy zaliczyć przede wszystkim neurony oraz komórki mięśniowe ponieważ ich potencjał błonowy jest zmienny w czasie. Istotą rejestracji sygnałów elektrofizjologicznych w tym elektromiografii jest zjawisko powstawania i propagacji potencjału czynnościowego.

Potencjały czynnościowe są pewnego rodzaju zaburzeniem stanu równowagowego rozprzestrzeniającym się wzdłuż neuronu lub włókien mięśniowych. Są następstwem przejściowych zmian w przepuszczalności błony dla poszczególnych jonów. Dominującą rolę odgrywają tutaj kationy sodu i potasu. W błonie komórkowej komórek pobudliwych występują dwa główne typy kanałów jonowych, przepuszczalne dla K^+ oraz Na^+ . Kanały jonowe są strukturami białkowymi posiadającymi selektywną, bardzo wysoką przepuszczalność dla konkretnych jonów. Proces ich aktywacji (otwarcia) może być inicjowany chemicznie lub elektrycznie (kanały bramkowane napięciem). Stężenie kationów sodowo-potasowych wykazuje duże zróżnicowanie w płynie wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym. W przypadku kationów sodowych stężenie zewnątrzkomórkowe przewyższa kilkukrotnie wartość stężenia wewnątrz komórki. Odwrotnie jest w przypadku kationów potasowych, których większe nagromadzenie występuje po wewnętrznej stronie błony. Gradienty stężeń napędzane są przez pompy ATP-zależne, wykorzystujące reakcję hydrolizy ATP.

Na zjawisko propagacji fali potencjału czynnościowego składa się cykl *depolaryzacja-repolaryzacja-hiperpolaryzacja*. Z chwilą dotarcia impulsu nerwowego do komórki nerwowej bądź mięśniowej, zapoczątkowuje on fazę depolaryzacji błony. W tej fazie kationy sodowe zgodnie z gradientem stężeń gwałtownie napływają do wnętrza komórki, co wywołuje zmianę wartości potencjału błonowego z ok. -60 mV do 40 mV (w zależności od rodzaju komórek). Wzrost potencjału błonowego zapoczątkowuje z kolei otwarcie kanałów potasowych przez które z wnętrza komórki wydostają się kationy potasu, odgrywające główną rolę w fazie repolaryzacji. W fazie tej w ciągu milisekund zostaje odtworzony ujemny potencjał błonowy. Następnie na skutek zwiększenia elektroujemności wewnątrz komórki następuje stan nadmiernej polaryzacji (hiperpolaryzacji), w trakcie którego błona komórkowa osiąga najniższą wartość potencjału i komórka nie jest zdolna do przekazywania informacji. Ponieważ jednak komórka dysponuje mechanizmami transportu aktywnego, stan równowagowy zostaje szybko odtworzony i cały cykl się potarza w chwili otrzymania kolejnego impulsu nerwowego. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w stosunku do całkowitej liczby jonów tylko niewielka ich część migruje wzdłuż błony w trakcie powstawania fali potencjału czynnościowego.

Zjawisko propagacji fali potencjału czynnościowego ma także ujęcie bardziej makroskopowe. Depolaryzacja błony na poziomie komórkowym może propagować na szersze

regiony. Rozprzestrzenianie się fali potencjału czynnościowego jest możliwe dzięki powstawaniu lokalnych prądów we włóknach. W obszarze do którego dotarła już fala depolaryzacji, a do wnętrza komórki wniknęły kationy sodowe, potencjał jest wyższy niż w sąsiednich fragmentach włókna. Na skutek tej różnicy ładunki dodatnie migrują odśrodkowo z miejsca depolaryzacji, a kationy potasowe przepływają w kierunku przeciwnym [7]. Ruch ładunków wywołuje wyrównywanie się wartości potencjału pomiędzy miejscami zdepolaryzowanymi a fragmentami spoczynkowymi włókna, co napędza rozprzestrzenianie się fali depolaryzacji. Ponadto w tkance mięśniowej wytwarzana jest różnica pomiędzy regionami zdepolaryzowanymi a tymi do których fala depolaryzacji jeszcze nie dotarła. Ta różnica potencjałów tworzy swoistego rodzaju dipol, który może być rejestrowany z użyciem zewnętrznej aparatury pomiarowej, co stanowi podstawę rejestracji sygnału elektromiograficznego (EMG) [8].

1.1.6 Synapsa nerwowo-mięśniowa

Aby komórka mięśniowa mogła otrzymać impuls nerwowy, a skurcz mógł zostać zainicjowany prawidłowo, musi zajść szereg reakcji biochemicznych na poziomie złącza nerwowo-mięśniowego (synapsy nerwowo-mięśniowej czy też płytki ruchowej). Typowa synapsa zbudowana jest z części presynaptycznej, którą tworzą zakończenia aksonu, części postsynaptycznej utworzonej przez sarkolemmę włókien mięśniowych oraz szczeliny między-synaptycznej do której uwalniane są neurotransmitery. Część presynaptyczna o kolbkowatym kształcie zbudowana jest z aksonu, który w swoim końcowym fragmencie ulega licznym rozgałęzieniom, a w sąsiedztwie mięśnia traci osłonkę mielinową. W części presynaptycznej znajdują się liczne pęcherzyki z neuromediatorom w postaci acetylocholiny (ACh). Liczne uchyłki błony włókien mięśniowych, biegnące wgłąb komórki zwiększają natomiast powierzchnię części postsynaptycznej i wytwarzają struktury będące w bliskim sąsiedztwie kanalików T. Udział płytki ruchowej w procesie skurczu mięśnia jest następujący: po dotarciu impulsu nerwowego w okolice strefy zakończeń aksonu do przestrzeni międzysynaptycznej zostaje uwalniana acetylocholina, która łącząc się z receptorami cholinergicznymi w błonie postsynaptycznej powoduje otwieranie się kanałów wapniowych. Jony wapnia dopływając kanalikami T do retikulum sarkoplazmatycznego zapoczątkowują fazę skurczu.

1.1.7 Jednostka motoryczna

Jednostka motoryczna (ang. *Motor Unit*, MU) stanowi najmniejszy element kontroli układu nerwowego nad skurczem mięśnia [9]. Składa się z α -motoneuronu oraz włókien mięśniowych, które obejmują zakończenia tego motoneuronu. Dokładność skurczu mięśnia jest odwrotnie proporcjonalna do liczby włókien obecnych w jednostce motorycznej. Przykładem mogą być niezwykle precyzyjne skurcze mięśni gałki ocznej, które zawierają w jednostce ruchowej od 3 do 5 włókien [10]. Liczba jednostek motorycznych w mięśniu także jest zróżnicowana, od około 100 dla małych mięśni do powyżej 1000 dla większych mięśni kończyn [11]. Cechą charakterystyczną komórek określonej jednostki motorycznej jest ich jednoczesny skurcz. Jest to następstwem modelu przewodzenia na zasadzie wszystko albo nic. Dany impuls nerwowy albo wytwarza potencjał czynnościowy albo nie. Nie ma możliwości wystąpienia sytuacji pośredniej. Komórki mięśniowe unerwione są przez włókna wielu aksonów co umożliwia symetryczny skurcz całego mięśnia. Innymi słowy eliminuje to sytuację w której tylko część jednostek motorycznych byłaby aktywna na przestrzeni całego mięśnia. Dla większości przypadków pojedynczy impuls nerwowy nie jest wystarczający do wywołania zjawiska potencjału czynnościowego. Jeżeli jednak częstotliwość impulsów zostanie odpowiednio zwiększona, będzie to skutkowało zwiększeniem ilości acetylocholiny oraz silniejszą depolaryzacją błony, która po przekroczeniu wartości progowej wygeneruje potencjał czynnościowy. Dodatkowo jeżeli potencjał czynnościowy zostanie wywołany jeszcze w trakcie poprzedniej aktywacji mięśnia, to ilość kationów wapniowych ulegnie zwiększeniu co w rezultacie spowoduje powstanie skurczu tężcowego. W przypadku częstotliwości impulsów nerwowych, która jest minimalnie większa niż maksymalny czas pojedynczego skurczu dochodzi do skurczu tężcowego niezupełnego. Jeżeli częstotliwość impulsów uniemożliwia mięśniowi nawet częściowy rozkurcz wtedy skurcz staje się permanentny i jest określany mianem tężcowego zupełnego [12].

Poza częstotliwością impulsów o sile mięśnia decyduje także zjawisko rekrutacji jednostek motorycznych. Im więcej motoneuronów jest pobudzonych tym silniejszy jest skurcz mięśnia, który jest wypadkową poziomu aktywacji jednostek motorycznych. Istnieją pewne reguły dotyczące rekrutacji jednostek motorycznych, tzw. wzorce rekrutacji. Przykładowo, w myśl teorii Hennemana w pierwszej kolejności aktywowane są największe jednostki motoryczne [11].

1.2 Elektromiografia

Elektromiografia (EMG) jest metodą pozyskiwania sygnałów mioelektrycznych, które powstają na drodze zmian fizjologicznych w błonie komórkowej włókien mięśniowych. Technika EMG pozwala na ocenę ogólnie pojętej czynności elektrycznej mięśni, w tym stabilności elektrycznej membrany mięśniowej, zmian w funkcjonowaniu i liczbie jednostek ruchowych objawiających się często w stanach patologicznych. EMG jest także techniką wspomagającą ocenę stopnia uszkodzenia unerwienia danej jednostki mięśniowej oraz rozpoznania etiologii stanów patologicznych, w tym przede wszystkim rozróżnienia obwodowej neuropatii od pierwotnego uszkodzenia mięśnia [13]. Opisane w powyższych paragrafach zjawisko powstawania i propagacji potencjału czynnościowego stanowi podstawę detekcji sygnału elektromiograficznego. Powtarzający się cykl: depolaryzacja-hiperpolaryzacja-repolaryzacja wywołuje kaskadę reakcji (sprężenie elektromechaniczne), w tym między innymi uwolnienie jonów wapnia do przestrzeni międzykomórkowej i w efekcie skurcz mięśnia. Z bardziej elektrofizjologicznego punktu widzenia fala depolaryzacji przemieszczająca się wzdłuż włókna mięśniowego tworzy swoistego rodzaju dipol, który może być obserwowany z użyciem zewnętrznych elektrod. W praktyce często stosowane są elektrody dwubiegunowe oraz wzmocnienie różnicowe. Ponieważ jednak pojedyncza jednostka motoryczna składa się z wielu włókien, suma wszystkich włókien tworzy potencjał aktywacyjny jednostki motorycznej (ang. *Motor Unit Action Potential* - *MUAP*). W miejscu lokalizacji elektrody identyfikowanych jest kilka jednostek motorycznych wobec tego potencjały czynnościowe są na siebie ponakładane przyjmując formę symetrycznej dystrybucji - sygnału dwubiegunowego [9]. Surowe zapisy EMG wykazują duży poziom skomplikowania, ściśle uzależniony od użytych technik rejestracji opisanych w kolejnych sekcjach.

Istnieją dwa główne kierunki uzyskania informacji o przebiegu aktywności mięśniowej, kliniczny oraz funkcjonalny. Ten pierwszy związany jest z diagnostyką procesów chorobowych, w tym dysfunkcjami neuromuskularnymi. Obszar funkcjonalny obejmuje najczęściej elektromiografię kinezyjologiczną i jej wykorzystanie w nauce o ruchu [14]. Rodzaj prowadzonych badań często determinuje rodzaj stosowanej metody pomiaru EMG. Zastosowania kliniczne często wykorzystują elektromiografię igłową (iEMG), gdzie w sposób inwazyjny wprowadzana jest cienkoigłowa elektroda w bezpośrednie sąsiedztwo

badanego mięśnia. Nieinwazyjna elektromiografia powierzchniowa (pEMG) wykorzystuje elektrody powierzchniowe umieszczone na skórze lub wewnątrz jam ciała, dlatego z powodzeniem może być stosowana w badaniach kinezyjologicznych wykorzystywanych np. w sporcie lub rehabilitacji. Oczywiście taki podział nie stanowi reguły. Przykładem może być tutaj obszar badań niniejszej rozprawy, gdzie w badaniach klinicznych wykorzystywana jest elektromiografia powierzchniowa (pEMG).

1.2.1 Elektromiografia igłowa (iEMG)

Z klinicznego punktu widzenia elektromiografia igłowa pozwala na lokalizację nieprawidłowości w obrębie określonego regionu układu nerwowo-mięśniowego. Z uwagi na bezpośrednią bliskość elektrody pomiarowej i badanego włókna mięśniowego, elektromiografia igłowa jest techniką wysoce selektywną, pozwalającą na charakterystykę pojedynczej jednostki ruchowej. Wymaga ona umiejętności prawidłowego izolowania, rozpoznawania oraz interpretacji przebiegów czasowych o dużej zmienności, zarówno w przypadku zdrowych jak i chorych mięśni, ponieważ natura zmienności wzorca MUAP jest podstawą diagnostyki klinicznej z użyciem iEMG [15]. Bliskość elektrody i badanego mięśnia, która przede wszystkim eliminuje wpływ innych mięśni na zapis iEMG, wywołuje pewne ograniczenia metody. Mały obszar badanego fragmentu mięśnia może powodować błąd próbkowania, co dla techniki inwazyjnej jest wyjątkowo niekorzystne z punktu widzenia pacjenta. Dodatkową komplikacją jest także pewna losowość w wyborze jednostki motorycznej, która może nie być reprezentatywna dla analizowanego mięśnia [8]. Jednak w sumarycznym rozrachunku im bliżej jednostki motorycznej, tym rzeczywista aktywność mięśniowa będzie lepiej odwzorowana, ponieważ dokładność rejestrowanych sygnałów spada w miarę oddalania elektrody od źródła.

1.2.2 Elektromiografia powierzchniowa (pEMG)

Zaletami pEMG w zestawieniu z techniką igłową jest przede wszystkim nieinwazyjność metody oraz możliwość obserwacji większego fragmentu mięśnia. Możliwość makroskopowego monitorowania nawet całego mięśnia pozwala wyeliminować błędy próbkowania, co w efekcie daje dobrą powtarzalność pomiarów. Ważnym elementem detekcji sygnału jest ustalenie odpowiedniej częstotliwości próbkowania, zgodnie z teorią Nyquista.

Dla sygnału pEMG większość mocy sygnału znajduje się w zakresie 10-250 Hz. W niektórych badaniach wymagane jest co najmniej dwukrotne poszerzenie zakresu szerokości pasma co daje w rezultacie częstotliwości próbkowania w okolicach 1-go lub nawet 2kHz. W przypadku stosowania zewnętrznych elektrod powierzchniowych odległość od źródła do punktu detekcji jest znacząca i decydującym czynnikiem podczas rejestracji sygnału staje się przewodnictwo objętościowe tkanek. Na relatywnie wysokie przewodnictwo tkankowe ma jednak wpływ bardzo wiele czynników tj. rodzaj tkanki, jej grubość, charakterystyka temperaturowa czy fizjologiczna. Duże znaczenie w prawidłowej detekcji sygnału pEMG ma także rozmiar oraz kształt użytych elektrod. Kiedy impedancja pomiędzy elektrodą a skórą ma jednorodny rozkład i jest niska w stosunku do wyjściowej impedancji wzmacniacza, a także jest relatywnie wysoka w zestawieniu z impedancją tkankową, wtedy potencjał jest równy średniej wartości potencjału na skórze w obrębie przyłożonych elektrod. W badaniach pEMG najczęściej stosowanymi elektrodami są elektrody chlorosrebrne. Lokalizacja elektrod, podobnie jak ich kształt mają tutaj również bardzo duże znaczenie. Większa powierzchnia elektrody w oczywisty sposób wywoła zwiększenie amplitudy sygnału lecz jednocześnie zmniejszy rozdzielczość pomiarową [16]. Aby zminimalizować powyższe czynniki często stosuje się elektrody o podłużnym kształcie, w tym większym wymiarze poprzecznym w stosunku do przebiegających włókien. Kwestia lokalizacji elektrod oraz prawidłowego ich umiejscowienia względem badanego mięśnia również pozostaje przedmiotem wielu badań i dyskusji. Nawet najmniejsza zmiana odległości pomiędzy źródłem a elektrodą znacząco wpływa na charakter rejestrowanego sygnału. Także zmniejszenie dystansu pomiędzy elektrodami może skutkować ograniczeniem objętości detekcji [17, 18].

Jeżeli elektrody zostaną umieszczone symetrycznie względem złącza nerwowo mięśniowego w przypadku zapisu dwubiegunowego spowoduje to odjęcie potencjałów w procesie wzmocnienia różnicowego, co będzie skutkowało utratą pewnej części informacji o rejestrowanym procesie. Także lokalizacja elektrod w pobliżu strefy unerwienia spowoduje, że sygnał będzie osłabiony z uwagi na dwukierunkową propagację oraz szczególną wrażliwość na zmiany odległości pomiędzy elektrodami [19]. Indywidualną kwestię stanowi również niekorzystne umieszczenie elektrod w pobliżu ścięgien i kości, gdzie zmniejszeniu ulega ilość włókien mięśniowych, co w rezultacie osłabia rejestrowany sygnał.

Czynnikami zasługującymi na szczególną uwagę w trakcie zapisu pEMG są szумы zewnętrzne oraz wpływ innych mięśni, określane mianem zjawiska *cross-talk*. W przypadku tych pierwszych możliwe jest zminimalizowanie wpływu czynników zewnętrznych o dużym natężeniu zakłóceń elektromagnetycznych w celu otrzymania wyższej jakości sygnałów. Jeżeli chodzi o zjawisko *cross-talk* posiada ono bardziej złożony przebieg i jest podstawowym źródłem problemów w prawidłowej interpretacji sygnałów pEMG. Problem może się dodatkowo nasilać podczas badania w trakcie ruchu, gdy przedmiotem analizy jest także czas aktywacji poszczególnych stref mięśniowych.

1.3 Rola pEMG w diagnostyce mięśniowej podczas terapii raka jelita grubego

Rak jelita grubego (ang. *Colorectal Cancer, CRC*) stanowi obecnie jeden z najczęstszych nowotworów [20]. Najnowsze badania sygnalizują wzrost wskaźników zachorowalności i umieralności, a także prognozują nawet do 2.2 miliona nowych przypadków zachorowań rocznie [21, 22]. Standardowa opieka nad chorym wymaga kompleksowego leczenia, złożonego z zabiegu chirurgicznego, radio- oraz chemioterapii. Protokół medyczny jest silnie uzależniony od typu, lokalizacji oraz stadium CRC. Inwazyjny zabieg chirurgiczny w połączeniu z radioterapią może mieć znaczący wpływ na długoterminową jakość życia po terapii CRC. W zależności od lokalizacji guza w obszarze odbytnicy standard operacyjny obejmuje głównie przednią resekcję (ang. *Anterior Resection, AR*) oraz niższą przednią resekcję (ang. *Lower Anterior Resection, LAR*). W obowiązującej klasyfikacji guzy zlokalizowane w górnej 1/3 części odbytnicy wymagają przedniej resekcji. Obszary objęte nowotworem w części środkowej rektum oraz poniżej kwalifikowane są do zabiegu LAR (niskie położenie guza oznacza, że dolny fragment nowotworu jest ulokowany w obszarze powyżej 5 cm od linii zwieraczy odbytu). Resekcje odbytnicy, szczególnie LAR mogą być przyczyną wielu pooperacyjnych komplikacji związanych z prawidłowym funkcjonowaniem Zwieracza Zewnętrznego Odbytu (ZZO), mięśnia mającego kluczowe znaczenie w mechanizmach kontroli nad procesem prawidłowego trzymania stolca. Dolegliwości związane z obniżeniem jakości życia w wyniku nieprawidłowego funkcjonowania ZZO po zabiegu usunięcia guza w obszarze odbytnicy określane są jako Zespół Przedniej Resekcji Odbytnicy (ang. *(Low)Anterior Resection Syndrome, LARS*). Pomimo wielu wyczerpujących raportów na temat przyczyn LARS, wciąż nie jest całkowicie

jasne jakie mechanizmy patofizjologiczne są w największym stopniu odpowiedzialne za dysfunkcję pooperacyjną grupy mięśniowej ZZO. Istnieją sugestie, że uszkodzenia unerwienia mogą mieć znaczący wkład w wieloczynnikową etiologię LARS [23, 24]. Wobec tego kwestią niezwykle istotną dla pacjenta jest monitorowanie aktywności ZZO przed i po zabiegu operacyjnym w celu identyfikacji potencjalnych dysfunkcji mięśniowych. Skuteczność w tym zakresie zaoferowała elektromiografia powierzchniowa. Zestaw specjalnie skonstruowanych elektrod pomiarowych pozwala na rejestrację sygnałów z różnych obszarów grupy mięśni ZZO.

Zwieracz zewnętrzny odbytu jest mięśniem poprzecznie prążkowanym o okrętnym kształcie. Razem z mięśniem łonowo-odbytniczym jest unerwiany przez nerw sromowy, stanowiący nerw mieszany, który zawiera włókna czuciowe, ruchowe, współczulne oraz przywspółczulne. Specyfika ZZO, szczególnie w kontekście badań elektromiograficznych związana jest z dystrybucją stref unerwienia (ang. *Innervation Zones, IZ*). W obrębie ZZO wyróżnia się dwie główne strefy unerwienia pochodzące od prawego i lewego nerwu sromowego. Według niektórych doniesień literaturowych strefy unerwienia nakładają się wzajemnie [25]. Aktywność elektryczna grupy mięśni ZZO z użyciem techniki EMG była przedmiotem wielu badań, także w kontekście techniki igłowej [26]. Z uwagi jednak na inwazyjność iEMG, elektromiografia powierzchniowa zyskała dużą przewagę w tym zakresie, szczególnie w kontekście lokalizacji stref unerwienia [27–29]. Rozkład stref unerwienia wykazuje dużą rozbieżność w badanych grupach i stosunkowo wysoki poziom asymetrii dla poszczególnych pacjentów [30]. Tak więc trudności w prawidłowym oszacowaniu źródeł LARS są również podyktowane znaczącym wpływem zmienności międzyosobniczej. Wyczerpujący raport na temat badań pEMG w zakresie charakterystyki ZZO przedstawił w pracy przeglądowej Merletti [31]. Znajdziemy tam wiele odniesień do zastosowań klinicznych, jak i opis rozwoju technik detekcji sygnału. Pomimo ciągłego postępu w konstrukcji urządzeń pomiarowych oraz dużej efektywności w obrazowaniu stref unerwienia ZZO, w literaturze wciąż jednak brakuje kompleksowej teoretycznej charakterystyki surowego pEMG w tym konkretnym obszarze klinicznym. Biegunowo symetryczna geometria mięśnia ZZO ułatwia likwidację zakłóceń z zapisu pEMG. Pomimo to, zapisy te wciąż pozostają bardzo złożonymi i trudnymi w interpretacji szeregami czasowymi o niskim współczynniku sygnału do szumu.

Rozdział 2

Dynamika nieliniowa w układach biologicznych

2.1 Koncepcja nieliniowości biosystemów

Prawidłowe funkcjonowanie systemów biologicznych uwarunkowane jest jak najszybszą reakcją na bodźce płynące z otoczenia. Własność tą można zaobserwować już na poziomie komórkowym. Komórka odbiera i rozpoznaje bodźce fizyko-chemiczne, a następnie reaguje w charakterystyczny dla niej sposób. Doskonałym przykładem jest tutaj proces sygnalizacji komórkowej na drodze zmiany potencjałów błonowych w neuronach oraz komórkach mięśniowych. Jest to najszybsza, ale zarazem najbardziej skomplikowana droga przekazywania informacji w komórkach. Wymaga nieustannej kontroli systemu nerwowego by móc reagować na zewnętrzne impulsy. To właśnie wysoka złożoność systemów biologicznych warunkuje szybkość reakcji na nieprzewidywalne zmiany płynące ze środowiska zewnętrznego. Nie jest możliwe aby z użyciem nawet najbardziej zaawansowanych metod obliczeniowych przewidzieć działanie systemu biologicznego z równą dokładnością i niezawodnością jak w przypadku prognoz dotyczących materii nieożywionej [32]. Nieliniowa natura układów biologicznych jest przyczyną tak dużej elastyczności do adaptacji środowiskowej. By dobrze zrozumieć pojęcie nieliniowości trzeba uprzednio odwrócić zagadnienie i skoncentrować się na koncepcji systemów liniowych.

Systemy liniowe

Bodźce, będące sygnałem wejściowym działającym na układ fizyczny, zwykle wywołują

jego reakcję zwrotną i w rezultacie generują sygnał wyjściowy. W najprostszym ujęciu w systemach liniowych odpowiedź jaką uzyskujemy na wyjściu jest liniowo zależna od wkładu wejściowego. Innymi słowy, amplituda sygnału wyjściowego, charakteryzującego dany system jest liniowo proporcjonalna do amplitudy sygnału wejściowego [33]. Systemy liniowe są dzięki temu wysoce przewidywalne. Co bardzo istotne, spełniają one także zasadę superpozycji, w myśl której odpowiedź systemu liniowego na kilka równoległych sygnałów wejściowych jest po prostu sumą lub superpozycją odpowiedzi systemu na pojedyncze składowe sygnały wejściowe.

Systemy nieliniowe

W systemach nieliniowych wartość otrzymywana na wyjściu nie jest proporcjonalna do danych wejściowych. Nie jest także spełniona zasada superpozycji. W oczywisty sposób utrudnia to analizę oraz modelowanie procesów charakteryzowanych przez takie układy. W ujęciu koncepcyjnym pojęcie nieliniowości często zastępowane jest sformułowaniem *złożoności procesu* (ang. *complexity*). Pomimo, że wysoka złożoność analizowanych danych często bezpośrednio łączy się z występowaniem nieliniowego charakteru procesu, nie jest to jednak regułą. Nie zawsze złożony sygnał stanowi produkt dynamiki nieliniowego systemu. Liniowe procesy stochastyczne także mogą generować bardzo złożone sygnały.

2.2 Systemy chaotyczne

Systemy nieliniowe od układów liniowych z reguły odróżnia jeszcze jedna bardzo istotna cecha, jaką jest wrażliwość na warunki początkowe. Sygnały charakteryzujące się na pierwszy rzut oka brakiem długodystansowych wzorców często opisują aktywność systemów chaotycznych. Charakterystyki układów chaotycznych zawierają zarówno czynniki deterministyczne jak i stochastyczne. Układy chaotyczne są definiowane przez następujące kryteria:

- wartości, które przyjmuje system są aperiodyczne
- zachowanie układu wykazuje wysoką wrażliwość na nawet niewielkie zmiany warunków początkowych
- proces wykazuje wysoce złożoną odpowiedź na losowe sygnały wejściowe

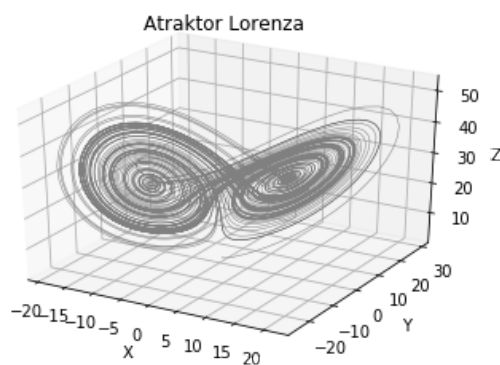
Bardzo popularnym i szeroko opisywanym w literaturze przykładem procesu chaotycznego jest model rozprzestrzeniania populacji, opisany odwzorowaniem logistycznym 2.1. Łączy on aktualną liczebność populacji $x[n]$ z populacją następnej generacji $x[n + 1]$. Prosta zależność prowadzi jednak do skomplikowanych rozwiązań. Równanie 2.1 jest określane jako mapa iteracyjna (logistyczna). Parametr r charakteryzuje szybkość wzrostu. Szybkość ta może ulegać zmianie. W zależności od niewielkich wahań wartości r zachowanie systemu ulega dużym modyfikacjom, od mniej skomplikowanych oscylacji do bardzo złożonych nieregularnych trajektorii. Warto jednak podkreślić, że pomimo wysoce złożonej dynamiki, system nadal pozostaje deterministyczny.

$$x[n + 1] = rx[n](1 - x[n]) \quad (2.1)$$

Innym przykładem dynamiki chaotycznej, tym razem opisanej poprzez ciągły zestaw równań różniczkowych (2.2) jest Atraktor Lorentza, scharakteryzowany przez klimatologa Edwarda Lorentza w 1963 roku [34].

$$\frac{dx}{dt} = \sigma(y - x), \quad \frac{dy}{dt} = x(\rho - z) - y, \quad \frac{dz}{dt} = xy - z\beta \quad (2.2)$$

Model charakteryzuje w pewnym stopniu zjawisko konwekcji termicznej w atmosferze. Stałe σ , β , ρ opisują kolejno: liczbę Prandtla - charakteryzującą lepkość ośrodka, liczbę Rayleigha - charakteryzującą przewodnictwo cieplne oraz stałą ρ , charakteryzującą gęstość ośrodka. Dla określonego zbioru parametrów system zachowuje się chaotycznie generując w wyniku ewolucji złożony atraktor. Atraktor jest obszarem w przestrzeni fazowej do którego w dłuższym okresie czasu będzie dążył układ, niezależnie od warunków początkowych [7]. Przykładowy układ Lorentza został przedstawiony na rysunku 2.1.



RYSUNEK 2.1: Układ Lorentza.

2.3 Chaos w układach biologicznych

Teoria układów nieliniowych i dynamiki chaotycznej błyskawicznie zyskała na znaczeniu w kontekście analizy układów biologicznych, gdzie standardowe liniowe metody nie radziły sobie z opisem niezwykle złożonej struktury procesów fizjologicznych. Właściwie była to zmiana rewolucyjna, proponowała bowiem modele nieliniowe jako bardzo skuteczne uzupełnienie liniowej matematyki w celu lepszego zrozumienia eksperymentów prowadzonych w świecie medycznym [35]. Obecnie tak wiele gałęzi nauk biologicznych aplikuje w swoich badaniach modele chaotyczne, że trudno wymienić tylko te najważniejsze. Teoria chaosu ma zastosowanie w badaniach rytmu serca [36], genetyce [37], analizie dynamiki wzrostu komórek nowotworowych [38], aktywności kanałów jonowych w błonie [39], czy też szeroko rozumianej analizie sygnałów elektrofizjologicznych, w tym także sygnałów elektromiograficznych [40].

Zdecydowanie najszerzej analizowanym obszarem badań wydaje się być analiza rytmu serca. Nieregularność w rytmie serca od dawna jest poddawana wielu klasyfikacjom ze względu na rodzaj schorzenia na które cierpią pacjenci jak również naturalnych czynników różnicujących tj. wiek czy płeć [41, 42]. Można powiedzieć, że w dużej części także dzięki analizie rytmu serca odkryto pewną paradoksalną prawidłowość. Mianowicie bogactwo dynamiki jest cechą charakterystyczną procesów fizjologicznych rejestrowanych w stanie zdrowia. Utratę tej złożoności można natomiast zaobserwować w stanach patologicznych. W stanie zdrowia organizm musi prawidłowo reagować na nieprzewidywalne i gwałtowne zmiany w otoczeniu. Dlatego też rytm serca, czy też inne procesy fizjologiczne nie mogą być bezpośrednim odzwierciedleniem najprostszych modeli fizycznych. Wielu naukowców rozwijało tę koncepcję latami. Amerykański dziennikarz James Gleick w jednym z rozdziałów swojej słynnej książki pt. *Chaos narodziny nowej nauki* przytacza bardzo ciekawe przykłady. Jeden z nich przedstawia postać Arnold J. Mendella, zwolennika teorii chaosu w układach biologicznych. Mendell po zaobserwowaniu, że zachowanie specyficznych enzymów mózgowych można zdefiniować jedynie z użyciem metod nieliniowych użył sformułowania, że *równowaga w biologii oznacza śmierć* [43].

2.4 Obiekty fraktalne

Pojęcie chaosu często słusznie kojarzone jest ze skomplikowanymi strukturami geometrycznymi tzw. obiektami fraktalnymi, spopularyzowanymi przez Benoit Mandelbrota. Fraktale to struktury samopodobne, których własności są niezmiennicze względem skali badanego obiektu. Innymi słowy, formy fraktalne składają się z podjednostek, które przypominają strukturę wyjściową obiektu. W przypadku wyidealizowanego modelu (fraktala uzyskanego matematycznie) obiekt jest samopodobny w nieskończonej liczbie coraz mniejszych (lub większych) skal. Obiekty fraktalne (fraktale geometryczne) mają następujące własności:

- są obiektami samopodobnymi
- mają złożoną strukturę w każdej skali (w każdej skali ujawniają się nowe informacje o obiekcie)
- są określone prostą zależnością rekurencyjną
- wymiary obiektów fraktalnych nie są liczbami całkowitymi ¹

By zbadać poziom złożoności struktury fraktalnej wyznacza się jego wymiar fraktalny. Istnieje wiele sposobów określania tej wielkości. Najbardziej znanym pojęciem jest wymiar samopodobieństwa D wyznaczany według relacji

$$D = \frac{\log(a)}{\log(1/s)} \quad (2.3)$$

gdzie a to liczba elementów z których zbudowany jest obiekt, natomiast s określa czynnik skalujący.

W przyrodzie możemy obserwować wiele obiektów fraktalnych takich jak korony drzew, linia brzegowa czy nierównomierne powierzchnie gór. Anatomia i fizjologia człowieka również nadzwyczaj obfituje w tego rodzaju struktury. Przykładem może być tutaj system naczyń tętniczych lub żylnych, system przewodnictwa Hisa-Purkiniego oraz struktura drzewa tchawiczo-oskrzelowego. Z tego powodu metody analiz fraktalnych mogły być z powodzeniem zaimplementowane w analizie danych medycznych [44]. Jeżeli chodzi o zastosowanie samego wymiaru fraktalnego, to zyskał on bardzo na znaczeniu w

¹Wyjątek stanowi tutaj np. Piramida Sierpińskiego, której wymiar fraktalny jest równy 2.

analizie technik obrazowania takich jak rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, ultrasonografia czy też radiografia [45–47]. Dokładna analiza zobrazowanej chropowatości struktury z użyciem wymiaru fraktalnego może pomóc w identyfikacji granic postępujących zmian chorobowych. Obrazowanie w medycynie to potężna gałąź technik badawczych, jednak równie istotne jest badanie dynamiki procesów charakteryzowanych przez przebiegi czasowe. W tym przypadku pojęcie wymiaru fraktalnego staje się niewystarczające. Szeregi czasowe wymagają narzędzi analitycznych, które nieco odbiegają od metod stosowanych w świecie fraktali przestrzennych, a raczej stanowią ich odpowiednie rozwinięcie.

2.5 Fraktalność serii czasowych

Szeregi czasowe opisują zmiany określonej wielkości w czasie. Charakterystyki fraktalne, stosowane typowo w strukturach przestrzennych nie znajdują tutaj zastosowania ponieważ przestrzenny „kształt sygnału” nie jest dobrze określony. Dwie osie, które charakteryzują zestaw danych reprezentują zmienne wyrażone w odrębnych jednostkach, zatem współczynnik kształtu takiej zależności nie może być dokładnie określony. Typowa analiza fraktalna musi traktować figurę jako przestrzenny twór, którego wymiary mogą być wyrażone z użyciem tej samej jednostki. W przypadku szeregu czasowego mówimy o samopodobieństwie w sensie statystycznym, czyli szczegóły lub własności statystyczne sygnału pozostają zachowane przy odpowiedniej zmianie skali. Określony podzbiór danych zostanie odpowiednio przeskalowany w każdej z osi, rzędnych i odciętych. Z powodu niewspółmierności ortogonalnych osi takie struktury nie mogą wykazywać samopodobieństwa *sensu stricto*, tak jak w przypadku fraktali geometrycznych. W odniesieniu do szeregu czasowego częściej korzysta się z pojęcia samoafiniczności (ang. *self-affinity*) [48]. Termin samoafiniczność jest bardziej adekwatny do struktur obecnych w naturze, ponieważ stanowi sformułowanie bardziej ogólne niż opisane wyżej - *samopodobieństwo*. Dotyczy bowiem struktur, których podzbiory wykazują równoważność statystyczną rozkładów, a nie ich identyczność. Szerszy opis technik badania fraktalności sygnałów zostanie przedstawiony w następnych sekcjach.

2.6 Metody fraktalne w analizie sygnałów

Jest wiele technik, które opisują samoafiniczną naturę szeregów czasowych. Najbardziej popularne wydają się być metody oparte na badaniu fluktuacji w serii. W charakterystyce metod opartych na fluktuacji należy się odwołać do miary jaką jest wykładnik Hursta. Ma ona swoje początki w zaproponowanej przez hydrologa Harolda Edwina Hursta analizie zmienności poziomu Nilu. Hurst analizując dane zebrane na przestrzeni 847 lat zanotował, że fluktuacje poziomu rzeki mają charakter persystentny, czyli pewne tendencje utrzymywały się na przemian. Przemawiało to za hipotezą, że badany układ zawierał element pamięci i nie charakteryzował typowo losowego procesu [49]. Ponadto Hurst znalazł analogię do opisu ruchu cząstki Browna, zaproponowanego przez Einsteina w 1908 roku [50]. Zależność wariancji położenia cząstki skaluje się z czasem $\sigma^2 \propto t$, gdzie σ jest odchyleniem standardowym. Hurst potraktował roczne zmiany poziomu Nilu jako skoki „cząstki Browna” a poziom lustra wody jak jej „położenie” [51].

Samoafiniczne szeregi czasowe są charakteryzowane przez następującą zależność:

$$x(t) \propto a^H x(at) \quad (2.4)$$

H jest wykładnikiem Hursta, który wskazuje na typ samoafiniczności, natomiast a czynnikiem samopodobieństwa. Seria obserwowana w pewnej skali czasowej $x(t)$ jest samoafiniczna względem serii obserwowanej w skali a razy dłuższej $x(at)$. Istnieje wiele metod wyznaczania wykładnika Hursta. Możemy do nich zaliczyć zaproponowaną przez Hursta Analizę Przeskalowanego Zakresu R/S (ang. *Rescaled Range Analysis*), polegająca na dzieleniu zakresu wahań przez odchylenie standardowe obserwacji 2.5.

$$E \left[\frac{R[n]}{S[n]} \right] = dn^H, n \rightarrow \infty \quad (2.5)$$

R jest zakresem danej podserii o długości n , S określa odchylenie standardowe, d jest stałą dodatnią, H - wykładnikiem Hursta, który jest wyznaczany z zależności 2.6 i stanowi współczynnik nachylenia prostej relacji podwójnie logarytmicznej $R[n]/S[n]$ w funkcji n .

$$\ln E \left[\frac{R[n]}{S[n]} \right] = \ln(d) + H \ln(n) \quad (2.6)$$

Wartość eksponenty Hursta różnicuje szeregi czasowe na następujące grupy:

- $0 < H < 0.5$, szeregi antypersystentne
- $0.5 < H < 1$, szeregi persystentne
- $H = 0.5$, szeregi losowe

Dany szereg nazywany jest persystentnym (wzmacniającym trend) jeżeli w danym okresie osiągał wartości „niskie” (lub „wysokie”) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że w następnym okresie będzie miał tendencję do utrzymania tego trendu. Natomiast w przypadku szeregu antypersystentnego dodatnie odchylenia przeplatają się z ujemnymi. Jest to tzw. szereg powracający do wartości średniej.

2.7 Metody nieliniowe w analizie sygnałów

2.7.1 Przestrzeń fazowa

Jedną z metod nieliniowej analizy szeregu czasowego jest rekonstrukcja przestrzeni fazowej, czyli odtwarzanie układu dynamicznego na podstawie ewolucji w czasie tylko jednej zmiennej. Metoda ta pozwala na rozróżnienie czy szereg czasowy jest generowany przez deterministyczny czy stochastyczny układ nieliniowy [52]. W praktyce taka rekonstrukcja opiera się na zamianie wartości skalarnych zarejestrowanych w eksperymencie na wektory. Wektory tworzą trajektorię, która może dążyć do nieskończoności lub tworzyć pewien wzór atraktorowy. Jedną z metod pozwalającą na rekonstrukcję przestrzeni fazowej jest wprowadzona przez Takensa w 1981 roku tzw. *metoda opóźnień* (ang. *Delay Space Embedding*). Mając daną serię czasową zawierającą N skalarnych wartości konstruujemy wektor:

$$x_i = x(t_i), i = 1, \dots, N \quad (2.7)$$

Zrekonstruowany wielowymiarowy sygnał przyjmuje postać:

$$X(t_i) = [x(t_i), x(t_i + \tau), x(t_i + 2\tau), \dots, x(t_i + (m_d - 1)\tau)] \quad (2.8)$$

Parametr τ jest opóźnieniem czasowym, m_d jest tzw. wymiarem zanurzenia, wymiarem zrekonstruowanej przestrzeni (ang. *Embedding Dimension*). Optymalną wartość parametru opóźnienia τ znajduje się wyznaczając argument dla którego wartość funkcji autokorelacji wynosi $1/e$. Alternatywną metodą jest wyznaczenie miejsca zerowego funkcji autokorelacji lub też określenie funkcji informacji wzajemnej (ang. *Auto Mutual Information*). Wymiar zanurzenia m_d można określić poprzez metodę znajdowania najbliższych sąsiadów (ang. *Nearest Neighbors*). Sąsiadem określamy punkt w przestrzeni fazowej, który jest najbliżej innego interesującego nas punktu. Odległość pomiędzy punktami może być wyznaczona jako dystans euklidesowy d_E

$$d_E = \sqrt{(\vec{x}_a - \vec{x}_b)^2} \quad (2.9)$$

Punkty rozpatrywane są jako najbliżsi sąsiedzi jeżeli wyznaczona odległość d_E jest mniejsza od przyjętego arbitralnie poziomu r_E , często wyliczanego jako ułamek odchylenia standardowego serii. Według wielu doniesień literaturowych optymalna wartość mieści się w zakresie $r_E \in [0.1 - 0.2]\sigma$ [4]. W przeciwnym wypadku punkty klasyfikowane są jako „fałszywi sąsiedzi” (ang. *False Nearest Neighbors*, FNN). Poprzez wykreślenie zależności frakcji (wartości procentowej) FNN w funkcji wzrostu wymiaru zanurzenia m_d szacowana jest prawidłowa wartość tego ostatniego. W zbyt niskim wymiarze zanurzenia wielu sąsiadów będzie fałszywych [53].

2.7.2 Wykładnik Lapunowa

Wykładnik Lapunowa jest bezpośrednią miarą, która pozwala na identyfikację chaotycznej natury systemu ponieważ określa wrażliwość na zmianę warunków początkowych. Eksponenta Lapunowa charakteryzuje miarę rozbiegania się trajektorii. Innymi słowy opisuje średnie tempo oddalania lub zbliżania się dwóch początkowo bliskich sobie stanów w trakcie ewolucji układu [54]. Systemy chaotyczne posiadają bardzo złożone trajektorie, które są przewidywalne na bardzo krótkich odcinkach czasowych. Jeżeli zdefiniujemy dwie serie czasowe $x[n]$ i $y[n]$, które charakteryzują ten sam system i posiadają podobne warunki początkowe, dystans pomiędzy wektorami można opisać zależnością $d_{yst} = \|\vec{x}_n - \vec{y}_n\|$. Wykładnik Lapunowa może być teraz wyznaczony według relacji 2.10, gdzie n jest numerem próbki natomiast $d_{yst}[0]$ jest odległością pomiędzy punktami w

warunkach początkowych.

$$\lambda = \frac{1}{n} \log \frac{dyst[n]}{dyst[0]} \quad (2.10)$$

Wartość parametru λ możemy interpretować w następujący sposób:

- $\lambda > 0$ dla systemów chaotycznych i niestabilnych. Dwa bliskie sobie stany w warunkach początkowych z upływem czasu oddalają się wykładniczo,
- $\lambda \leq 0$ dla stabilnych systemów niechaotycznych: $\lambda = 0$ określa stabilne cykle natomiast $\lambda < 0$ stabilne, ustalone punkty,
- $\lambda = \infty$ dla układów o charakterze szumu.

2.7.3 Wymiar korelacyjny

Wykładnik Lapunowa opisuje szybkość separacji dwóch nieskończenie bliskich trajektorii układu dynamicznego w przestrzeni fazowej. Istnieje także bardziej fundamentalna miara układów chaotycznych jaką jest Wymiar Korelacyjny, który opisuje geometrię atraktora w przestrzeni fazowej. Dla zestawu punktów x_n w pewnej przestrzeni wektorowej wymiar korelacyjny jest definiowany za pomocą sumy korelacji $C(\epsilon)$ opisanej równaniem 2.11, gdzie Θ jest funkcją schodkową Heaviside'a².

$$C(\epsilon) = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \Theta(\epsilon - \|x_i - x_j\|) \quad (2.11)$$

Suma $C(\epsilon)$ zlicza pary punktów (x_i, x_j) których dystans jest mniejszy od przyjętego poziomu ϵ . Dla $N \rightarrow \infty$ oraz małych wartości ϵ zależność potęgowa funkcji korelacyjnej od wymiaru korelacyjnego D_k opisana jest równaniem

$$C(\epsilon) \propto \epsilon^{D_k} \quad (2.12)$$

Wymiar Korelacyjny zdefiniowany jest zależnością

$$D_k = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \lim_{N \rightarrow \infty} d(N, \epsilon) \quad (2.13)$$

² $\Theta(x) = 0$ jeżeli $x \leq 0$ i $\Theta(x) = 1$ dla $x > 0$

gdzie $d(N, \epsilon) = \frac{\partial \ln C(\epsilon, N)}{\partial \ln \epsilon}$. Wymiar korelacyjny także zyskał zastosowanie w analizie sygnałów elektrofizjologicznych, np. w trakcie rejestracji sygnału encefalograficznego (EEG) w celu rozróżniania I i II fazy snu [55].

2.7.4 Badanie nieliniowości serii czasowych

Opisane powyżej miary złożoności i dynamiki chaotycznej potrafią niejednokrotnie lepiej scharakteryzować badany system aniżeli stosowane standardowe predyktory liniowe. Często stanowią także ich dobre uzupełnienie. Niemniej jednak warto posiadać wiedzę, czy zastosowanie metod dynamiki nieliniowej jest adekwatne do systemu, który opisują zmierzone sygnały jakimi dysponujemy. Istnieją metody, które pomagają zidentyfikować a priori czy układ, który badamy zawiera elementy dynamiki nieliniowej. Problem nieliniowości można bowiem odwrócić. Jeżeli wyznaczymy nieliniową obserwabłę np. w postaci wykładnika Lapunowa λ , wciąż nie ma pewności czy wyznaczona wartość charakteryzuje układ nieliniowy, ponieważ brak nam informacji jaki rozkład wartości λ można uzyskać poprzez charakterystykę liniową [56]. Jedną z metod identyfikacji nieliniowości w serii jest technika analizy danych zastępczych (ang. *Surrogate Data Analysis*). W dużym uproszczeniu w metodzie tej generowane są sztuczne zestawy danych o własnościach liniowych podobnych do serii oryginalnych, ale z usunięciem potencjalnej nieliniowości z szeregu. Finalnie poprzez statystyczne porównanie „sztucznych” danych z seriami rzeczywistymi uzyskujemy informację czy te ostatnie zawierały element nieliniowości. Innymi słowy metoda porównuje wartości wybranych miar nieliniowych wyliczone dla analizowanych szeregów z wartościami tych samych statystyk, ale wyznaczonych dla różnych typów systemów liniowych. Ma to na celu jednoznaczną weryfikację czy własności analizowanych sygnałów nie mają umocowania w liniowym procesie stochastycznym.

Jednym z powszechnie stosowanych algorytmów jest tutaj *AAFT test for nonlinearity* (*Amplitude adjusted Fourier transform*), czyli „Dostosowana do amplitudy transformata Fouriera”. Hipoteza zerowa zakłada, że dane reprezentowane są przez stacjonarny liniowy proces Gaussowski. Równoważna hipoteza będzie mówiła o tym, że dane nie zawierają czynnika nieliniowości [57]. Szczegółowy opis metody pozyskania danych zastępczych został przedstawiony w pracy Schreiber i Schmitza w 2000 r. [58]

2.8 Teoria Informacji w układach biologicznych

Matematyczna *Teoria komunikacji*, częściej określana jako *Teoria Informacji* stanowi ogromną gałąź wiedzy, zapoczątkowaną w 1948 roku przez Claude'a Shannona [59]. Dziedzina zajmuje się metodami przetwarzania, gromadzenia i przesyłania informacji. W kontekście analizy sygnałów Shannon postulował, że wartość informacji zawartej w sygnale jest proporcjonalna do stopnia tzw. niepewności serii (ang. *uncertainty*) lub odwrotnie proporcjonalna do stopnia „przewidywalności” w sygnale (ang. *predictability*). Pomimo pewnej analogii do entropii w sensie statystycznym, w rozumieniu teorii informacji entropia posiada nieco odmienną interpretację. W najprostszej ujęciu stanowi ona po prostu miarę informacji zawartej w sygnale. Nieco inaczej należy rozumieć entropię w odniesieniu do systemów dynamicznych, gdzie w każdym punkcie sygnał posiada pewną ilość informacji, która może zostać utrzymana lub utracona w miarę upływu czasu [4]. W rozumieniu analizy sygnałów entropia jest także określana jako „znaczące bogactwo strukturalne” serii (ang. *Meaningful structural richness*), co oznacza, że im większa wartość entropii tym większy stopień złożoności procesu opisywanego przez dany sygnał. Stosując bezpośrednią analogię do analiz ugruntowanych w teorii chaosu, jak opisanych we wcześniejszych paragrafach analiz fraktalnych, teoria informacji również przybliża do poznania stopnia złożoności dynamiki systemów. W obecnym kształcie, który obejmuje szereg algorytmów dostosowanych do specyfiki danych oraz celu badań, entropia informacyjna zyskała całą gamę aplikacji również w analizie ogólnie pojętych procesów biologicznych. Podobnie jak w przypadku badania dynamiki chaotycznej, zakres stosowania metod entropii jest ogromny. Szeroka gama prowadzonych w tym zakresie badań łączy się z faktem, że w normalnych, zdrowych warunkach układy fizjologiczne charakteryzują się wysoką złożonością dynamiczną uwarunkowaną ich zdolnością do szybkiego dostosowania się w nieustannie zmieniającym się środowisku. Do gałęzi wykorzystujących teorię informacji można zaliczyć biologię ewolucyjną, genetykę czy analizę sygnałów elektrofizjologicznych w tym także sygnałów elektromiograficznych [60–64]. Szerszy opis specyficznych technik teorii informacji został zawarty w rozdziale *Metodyka analizy danych* (4).

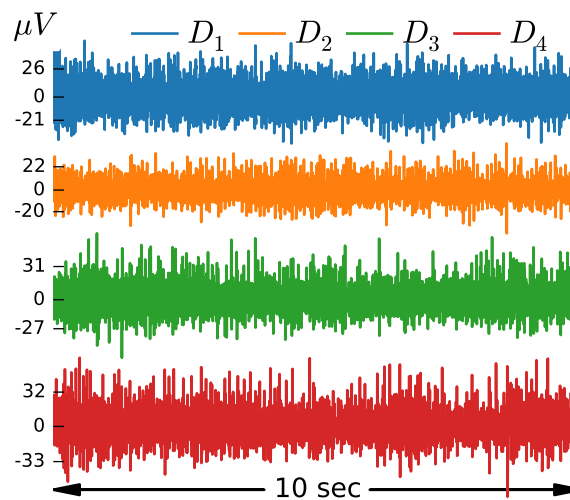
Rozdział 3

Materiał badawczy i cel badań

3.1 Materiał badawczy

System akwizycji danych składał się z sondy anorektalnej opracowanej w Laboratorium Inżynierii Układu Nerwowo-Mięśniowego i Rehabilitacji Ruchowej Politechniki w Turynie we współpracy z firmą OT-Bioelettronica. Pierścieniowa sonda pozwalała na pomiar na trzech różnych głębokościach w kanale odbytnicy, odpowiednio 5cm, 3cm oraz 1cm od brzegu odbytu. Każdy pierścień zawierał 16 podłużnych elektrod srebrowych o rozmiarze 1 x 10 mm, umiejscowionych równolegle do pionowej osi sondy. Urządzenie działało w połączeniu ze standardowym komputerem PC za pomocą 12-bitowego przetwornika analogowo-cyfrowego NI DAQ MIO16 E-10 (National Instruments, Austin, Teksas, USA). Pojedynczy zestaw danych zawierał 3 dziesięciosekundowe zapisy w trakcie spoczynku (1 pomiar na każdej głębokości w kanale odbytnicy). Ten sam zestaw danych rejestrowano w fazie skurczu mięśnia. Częstotliwość próbkowania wynosiła 2048 Hz, co dla 10-ciu sekund zapisu dawało w rezultacie serie składające się z 20,480 punktów. Przykładowe szeregi pomiarowe zaprezentowane są na rysunku 3.1. Zastosowano filtry dolnoprzepustowy i górnoprzepustowy odpowiednio dla 10 i 500 Hz.

Pomiary dokonywane były 4-krotnie: przed operacją - *D1* oraz trzykrotnie po zabiegu: 1 miesiąc - *D2*, 6 miesięcy - *D3* oraz 12 miesięcy - *D4*. Dla wybranej liczby 20 pacjentów dawało to: 20 przypadków x 16 elektrod x 3 głębokości x 2 (skurcz oraz relaksacja) x 4 stany leczenia x 2 (powtórzony pomiar) → 15360 sygnałów do analizy.



RYSUNEK 3.1: Przykładowe dane z zapisu pEMG obejmujące wszystkie stany leczenia $D_1 - D_4$ w stanie spoczynkowym mięśnia.

3.2 Cel badań

Główne cele pracy obejmują

1. Charakterystykę multifraktną surowych zapisów pEMG w kontekście rozróżnienia poszczególnych etapów leczenia nowotworu.
2. Analizę informacji zawartej w sygnale z użyciem standardowych technik teorii informacji.
3. Analizę zmienności informacji zawartej w sygnale z użyciem zaawansowanych technik teorii informacji, w tym przede wszystkim analizy na przestrzeni wielu skal czasowych. Charakterystykę wybranych estymatorów teorii informacji prowadzono ze względu na:
 - różny stan napięcia mięśniowego (relaksacja vs skurcz),
 - poszczególne etapy leczenia, z naciskiem przede wszystkim na porównanie przed i po zabiegu operacyjnym,
 - metodę leczenia (rodzaj przeprowadzonej operacji),
 - punkty rejestracji sygnału (lokalizację elektrod w różnych głębokościach kanału odbytowego).

Cele poboczne to

1. Ocena skuteczności standardowych technik obliczeniowych w zestawieniu z implementacją zmodyfikowanych „nowatorskich” metod analizy.
2. Ocena możliwości zastosowania komputerowo wspomaganej analizy w celu monitorowania aktywności zwieracza zewnętrznego odbytu w trakcie rekonwalescencji pooperacyjnej.

Rozdział 4

Metodyka analizy danych

4.1 Beztrendowa Analiza Fluktuacyjna

Beztrendowa Analiza Fluktuacyjna (ang. *Detrended Fluctuation Analysis*, DFA) została po raz pierwszy zaproponowana w 1994 roku przez Penga i współautorów do badania korelacji w strukturze DNA i niedługo potem zaaplikowana przez tego samego autora do badania złożoności rytmu serca [65, 66]. Kolejne lata umocniły skuteczność metody w zdolności rozróżniania zdrowia od stanów patologicznych, szczególnie w kontekście badań prowadzonych nad fraktalną złożonością rytmu serca [67]. Podstawą DFA jest założenie, że na stopień złożoności dynamiki systemów mają wpływ krótko oraz długozasięgowe efekty. Przykładem jest analiza interwałów czasowych w sygnale elektrokardiograficznym (EKG). W znaczeniu klinicznym poszukiwane są najczęściej korelacje i efekty długozasięgowe. Metoda DFA pozwala na analizę fluktuacji serii w obrębie wielu skal czasowych. Stanowi zatem typ analizy wieloskalowej. Zwięzły opis algorytmu został przedstawiony poniżej:

Procedura rozpoczyna się od wyznaczenia profilu y_i jako wysumowanego sygnału (ang. *cumulative sum*) po odjęciu wartości średniej według równania 4.1.

$$y_i = \sum_{k=1}^i [x_k - \langle x \rangle] \quad (4.1)$$

Następnie sygnał skumulowany jest dzielony na N_s nienakładających się segmentów o rozmiarze s , $N_s = \lfloor \frac{N}{s} \rfloor$. Rozmiar skal s jest wybierany jako kolejne potęgi liczby 2, $s = 2^r$.

W analizie przedstawionej w tej pracy, zakres skal to $r = 4, \dots, 11$. Procedura wyboru odpowiedniego zakresu skalowania zostanie opisana w kolejnych paragrafach. Ponieważ w rzeczywistości długość serii czasowej nie jest całkowitą wielokrotnością rozmiaru segmentu s , pewna część sygnału pozostaje bez wkładu do analizy. W celu ominięcia tej trudności, szczególnie w przypadku analizy krótkich sygnałów, wyliczenia zostają powtórzone, zaczynając od końca szeregu, co w rezultacie daje $2N_s$ segmentów poddanych analizie.

W kolejnym kroku dla każdego segmentu

$$y_{v,i}, v = 1, \dots, N_s$$

wyznaczany jest lokalny trend $y_{v,i}^m$. W standardowej metodzie DFA trend jest szacowany z użyciem metody najmniejszych kwadratów dla odpowiedniego rzędu m dopasowywanego wielomianu.

Następnym etapem jest wyznaczenie wariancji F^2 , jako funkcji parametru skali s , według relacji 4.2.

$$F^2(s, v) = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \left(y_{v,i}^m - y_{v,i} \right)^2. \quad (4.2)$$

Pierwiastek średniej wariancji $F(s)$

$$F(s) = \sqrt{\frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} F^2(s, v)} \quad (4.3)$$

będzie wprost proporcjonalny do wybranej skali $F(s) \propto s^\alpha$. Dla $\alpha \approx H$ wykładnik Hursta wyznaczany jest jako współczynnik nachylenia prostej otrzymanej z relacji podwójnie logarytmicznej wariancji (4.3) względem rozmiaru kolejnych segmentów

$$\log F(s) = H \log s + const. \quad (4.4)$$

4.1.1 Usuwanie trendu w oparciu o Empiryczną Analizę Modów

Wrażliwym punktem analizy, mającym znaczący wpływ na otrzymane rezultaty jest dopasowanie odpowiedniego trendu do kolejnych segmentów. W praktyce oznacza to znalezienie optymalnej metody dopasowania lokalnego trendu lub oszacowania odpowiedniego

stopnia wielomianu w metodzie najmniejszych kwadratów. Istnieje wiele metod wyznaczania trendu. Jedną z nich jest metoda szacowania trendu z użyciem Empirycznej Analizy Modów (ang. *Empirical Mode Decomposition*, EMD). EMD jest techniką iteracyjną, która pozwala na dekompozycję sygnału $x(t)$ na skończoną liczbę wewnętrznych modów empirycznych IMFs (Intrinsic Mode Functions) oznaczanych jako $c_i(t)$ oraz końcowego sygnału resztkowego $r_n(t)$.

$$x(t) = \sum_{i=1}^n c_i(t) + r_n(t). \quad (4.5)$$

Końcowy mod $r_n(t)$ (tzw. residuum) może być rozpatrywany jako rzeczywisty trend w sygnale. Aby sygnał składowy mógł być określany jako mod empiryczny (IMF), musi spełnić następujące warunki:

- liczba ekstremów i miejsc zerowych musi być równa lub różnić się co najwyżej o jeden,
- średnia wartość górnej i dolnej obwiedni sygnału, która jest wyznaczona przez lokalne maksima i minima musi być równa zero.

Standardowa technika EMD zawiera jednak pewne komplikacje związane z nieciągłością separacji modów, określane jako *Mode-Mixing problem*. W celu zwalczenia tych niedociągnięć w późniejszych latach zostały przedstawione zmodyfikowane wersje EMD: *Ensemble Empirical Mode Decomposition (EEMD)* [68] oraz *Complete Ensemble Empirical Mode Decomposition (CEEMD)* [69].

Warto nadmienić, że algorytmy EMD nie zostały stworzone na potrzeby techniki DFA. Stanowią one zupełnie odrębne metody analizy oraz uzyskiwania cennych informacji z sygnału. Przykładowo EMD może zostać efektywnie wykorzystana jako technika eliminacji szumu z sygnału. Po rozkładzie na wewnętrzne mody identyfikowany jest jeden z nich (czasami więcej) o najsilniejszej charakterystyce niepożądanego szumu. Następnie jest on eliminowany z grupy pozostałych modów na bazie których następnie jest konstruowany „niezaszumiony” sygnał.

Na potrzeby analizy DFA opartej na Empirycznej Analizie Modów (ang. *EMD based DFA*) używana jest tylko standardowa odmiana techniki EMD ponieważ tylko końcowy

sygnał resztkowy r_n jest brany pod uwagę w dalszych obliczeniach. Reprezentuje on lokalny trend, dlatego standardowe dopasowanie wielomianem rzędu m jest zastępowane przez residuum wyliczane indywidualnie dla każdego segmentu [70].

4.2 Multifraktalna beztrendowa analiza fluktuacyjna

Spora część szeregów czasowych charakteryzujących systemy biologiczne nie wykazuje prostej zależności skalowania, takiej, w której obecny jest tylko jeden wykładnik skalujący H jak w przypadku metody DFA (4.4). W bardziej złożonych układach istnieje wiele poprzepłatanych podzbiorów fraktalnych, tzw. multifraktali. Dlatego takie serie wymagają bardziej złożonych analiz opartych na wyznaczeniu całego zestawu wykładników skalujących. Multifraktalna Beztrendowa Analiza Fluktuacyjna (ang. *Multifractal Detrended Fluctuation Analysis*, MF DFA) stanowi właśnie taki przykład rozszerzenia metody DFA do kompletnego zestaw wykładników skalujących, oddających dynamikę na wielu skalach czasowych. MF DFA wnika w szczegóły nieregularności serii, badając lokalną zmienność wykładnika Hursta. Pełen formalizm metody MF DFA dla szeregów czasowych został przedstawiony w pracy Kantelhadrt [71].

W celu rozszerzenia DFA konieczne jest wyznaczenie funkcji skalującej, zależnej dodatkowo od parametru q , odnoszącego się do q -tego momentu statystycznego wariancji. Poprzez analizę funkcji skalującej zależnej od dodatnich i ujemnych wartości q separuje się wpływ dużych ($q > 0$) i małych ($q < 0$) fluktuacji w sygnale.

Funkcja skalująca $S(q, s)$ dla q -tego momentu statystycznego oraz wybranej wielkości segmentu s dana jest wzorem

$$S(q, s) = \begin{cases} \left(\frac{1}{2N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} [F^2(s, v)]^{\frac{q}{2}} \right)^{\frac{1}{q}}, & q \neq 0, \\ \exp \left\{ \frac{1}{4N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} \ln [F^2(s, v)] \right\}, & q = 0. \end{cases} \quad (4.6)$$

Wartość funkcji $S(q, s)$ wzrasta w miarę rosnącej długości segmentów s . W przypadku fraktalnych szeregów czasowych w których obecne są długozasięgowe korelacje spodziewamy się relacji potęgowej

$$S(q, s) \propto s^{H(q)} \quad (4.7)$$

Z zależności podwójnie logarytmicznej $S(q, s)$ w funkcji q , analogicznie jak w metodzie DFA (4.4) indywidualnie dla każdego q wyznaczana jest lokalna eksponenta Hursta $H(q)$. Parametr $H(q)$ dla $q = 2$ w przypadku szeregów stacjonarnych nazywany jest tzw. uogólnionym wykładnikiem Hursta i jest równoważny z wykładnikiem Hursta liczonym metodą DFA. Dla $H = 0.5$ sygnał reprezentuje nieskorelowany szum. Długozasięgowe korelacje (sygnały persystentne) są obecne w przedziale $H \in (0.5 - 1)$. Powyżej $H > 1$ mamy szeregi o charakterze błędzenia przypadkowego. Dla $H = 1.5$ identyfikowany jest szum Browna.

Lokalne wykładniki Hursta $H(q)$ służą do wyznaczenia kolejnych wielkości analizy multifraktalnej. W następnym etapie wyznaczany jest wykładnik masowy (4.8).

$$\tau(q) = qH(q) - 1. \quad (4.8)$$

Wykładnik masowy $\tau(q)$ stanowi tzw. funkcję podziału, ponieważ rozdziela wpływ małych i dużych fluktuacji w serii. Jeżeli jego zależność od parametru q nie jest liniowa wówczas uważa się, że dany szereg zawiera bardziej złożone własności niż typowy (mono)fraktal. W kolejnym kroku wyznaczany jest wykładnik osobliwości, tzw. eksponenta Höldera $h(q)$.

$$h(q) = \frac{d}{dq} \tau(q) \quad (4.9)$$

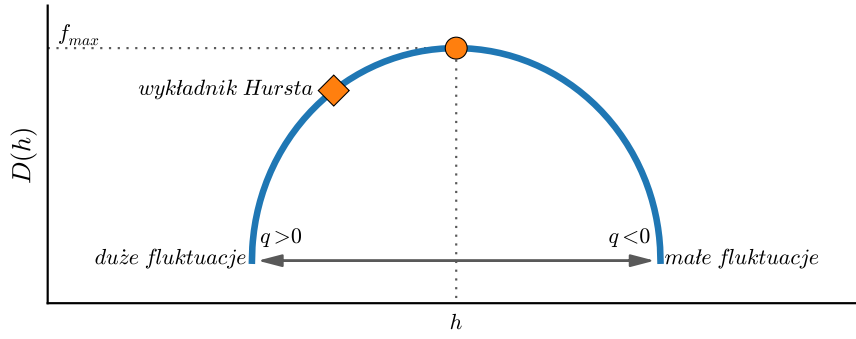
W oparciu o równania (4.8) i (4.9) obliczany jest wymiar osobliwości $D(h)$.

$$D(h) = qh(q) - \tau(q) = q[h(q) - H(q)] + 1. \quad (4.10)$$

Głównym celem analizy MF DFA jest znalezienie widma multifraktalnego. Zdefiniowane jest ono jako zależność wymiaru osobliwości $D(h)$ od wykładnika osobliwości $h(q)$.

Schematyczne widmo multifraktalne zostało przedstawione na rysunku 4.1. Wymiar osobliwości $D(h)$ opisuje częstotliwość występowania danej osobliwości h w sygnale. Matematyczna seria monokraktalna, która posiada tylko jeden wykładnik Hursta daje w rezultacie teoretyczne „widmo” fraktalne w postaci jednego punktu $(H, 1)$.

Ilościowa charakterystyka widma multifraktalnego wymaga wyznaczenia szeregu parametrów widmowych, które w literaturze nie są określone w sposób jednoznaczny. Kompleksowa klasyfikacja parametrów została przedstawiona w pracy Makowiec i współautorów [72].



RYSUNEK 4.1: Widmo multifrakalne

Parametry najczęściej spotykane w literaturze to

- Lokalizacja maksimum widma multifrakalnego h_{max} wyznacza najbardziej prawdopodobną wartość osobliwości na widmie multifrakalnym. Maksimum widma wyznaczone jest z zależności $h_{max} = h(0) = \frac{d\tau}{dq}|_{q=0}$,
- Globalny wykładnik Hursta, charakteryzowany przez zależność funkcji rozdziału τ dla parametru $q = 2$. $H = H(2) = \frac{\tau(2)+1}{2}$,
- Szerokość widmowa, charakteryzowana jako odległość pomiędzy wartościami wykładnika osobliwości $h(q)$, wyznaczonymi w punktach q_{max} oraz q_{min} ,
- Szerokość połówkowa widma $\Delta_{1/2}$, określana wartością bezwzględną różnicy h_{max} oraz $h(q = 2)$, $\Delta_{1/2} = |h(0) - h(2)|$,
- Przesunięcie maksimum $\Delta_{max} = h_{max}^{int} - h_{max}$, gdzie h_{max}^{int} jest wartością maksymalną widma dla danych zintegrowanych (wysumowanego szeregu). Interpretacja Δ_{max} ma istotne znaczenie w przypadku rozróżnienia natury serii mono- i multifrakalnej. Dla wysumowanego szeregu monofrakalnego maksimum widma jest przesunięte w prawo o wartość 1 względem danych surowych $(1 + H, 1)$. Wartości $\Delta_{max} < 1$ sugerują, że sygnały posiadają bardziej złożone skalowanie, którego nie da się w pełni opisać z użyciem pojedynczego wykładnika Hursta (globalnego wykładnika Hursta).

Bardzo ważnym aspektem analizy multifrakalnej jest wstępne oszacowanie jakich przekształceń powinno się dokonać na danych aby wyniki analizy fraktalnej mogły zostać

prawidłowo zinterpretowane. Takich szacunków można dokonać na podstawie globalnego wykładnika Hursta H . Klasyfikacja wartości wykładnika Hursta do ewentualnego wstępnego przetworzenia danych jest następująca [73]:

- $H < 0.2$ oznacza, że analizę MF DFA powinno wykonywać się dla danych scałkowanych,
- $H \in [0.2, 1.2]$ wskazuje na brak konieczności konwersji danych,
- $H > 1.2$ wymaga operacji różniczkowania danych.

Wyniki otrzymane z użyciem analizy MF DFA są silnie uzależnione od wcześniejszego wyboru parametrów tj. stopień wielomianu dopasowania linii trendu, przedział skalowania s oraz zakres parametru q .

parametr m

Problem z dopasowaniem odpowiedniego stopnia wielomianu został przedstawiony w sekcji 4.1.1 dotyczącej metody DFA oraz DFA w oparciu o Empiryczną Analizę Modów. Stopień wielomianu może mieć znaczenie, szczególnie w przypadku krótkich segmentów. Wybór m z zakresu 1-3 jest wystarczający dla małych segmentów zawierających po 10-20 próbek [74]. Przewaga wyznaczenia trendu z użyciem empirycznej analizy modów polega na tym, że trend nie jest z góry określony tak jak w metodzie najmniejszych kwadratów, ale wynika z samej natury danych [75]. Ponadto niektóre doniesienia literaturowe wskazują na przewagę MF DFA opartego na EMD w przypadku analizy dużych fluktuacji [76].

parametr skali s

Przedział skalowania powinien być dobrany indywidualnie do konkretnych danych oraz ich długości. Duży zakres przedziału skalowania powoduje podział szeregu czasowego na zbyt dużą liczbę okien. Zbyt mała wartość skali ($s < 10$) skutkuje natomiast spadkiem dokładności w wyliczaniu lokalnej wariancji. Dla przykładowej serii składającej się z $N = 30000$ punktów optymalny wybór zakresu skalowania mieści się w granicach $s \in [10, \frac{N}{50}]$ [77].

parametr q

W celu identyfikacji wpływu małych i dużych fluktuacji na strukturę fraktalną serii konieczne jest uwzględnienie zakresu skalowania zawierającego zarówno ujemne jak i

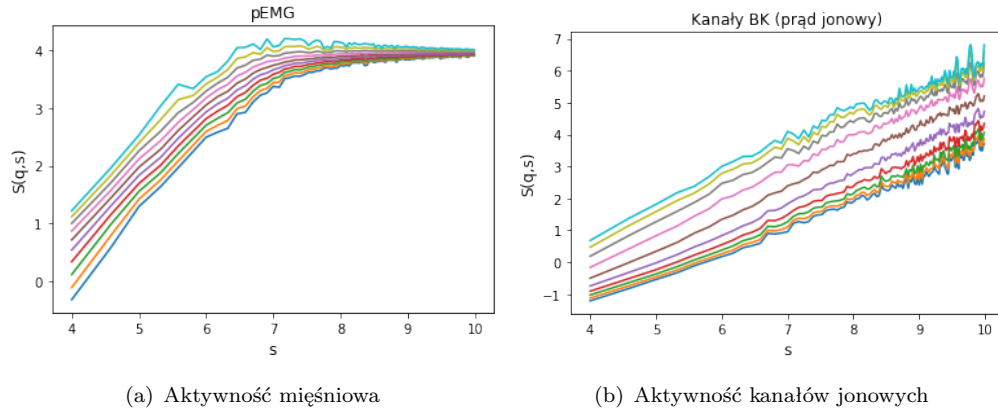
dotadnie wartości q . Problem właściwego wyboru parametru q dotyczy precyzji wyznaczania lokalnego wykładnika Hursta. Dla skrajnych, zarówno dodatnich jak i ujemnych wartości q maleje dokładność w wyznaczaniu $H(q)$. W przypadku danych biologicznych najczęstszym wyborem zakresu skalowania jest $q \in [-5, 5]$ [74, 78].

Problem funkcji skalowania $S(q, s)$

Największy wpływ na rezultaty MFDFA posiada interpretacja podwójnie logarytmicznej zależności funkcji skalowania $S(q, s)$ względem parametru skali s . W wybranym zakresie skalowania zależność ta powinna mieć charakter liniowy, w celu prawidłowego oszacowania lokalnych wykładników Hursta $H(q)$. W przypadku dużej części danych biologicznych obecne jest tzw. zjawisko „*Crossover*” - zmiana wartości nachylenia funkcji fluktuacji na przestrzeni różnych skal czasowych. Innymi słowy obecności dwóch albo większej liczby regionów w których możemy oszacować liniową zależność $S(q, s)$ od s . Najbardziej widoczne jest zróżnicowanie nachylenia $S(q, s)$ dla małych i dużych wartości s . W takim wypadku pojawia się także problem interpretacji, który z regionów tak naprawdę daje mocniejszy wkład do multifraktalnej natury szeregu, a także który przedział skalowania (małe czy duże skale) wnosi więcej cennych informacji o analizowanym układzie. Dodatkowo pojawiają się komplikacje natury technicznej, mianowicie co zrobić z regionem, w którym następuje zmiana skali. Funkcja $S(q, s)$ może wykazywać silne lub słabsze „załamanie” skalowania. To ostatnie, o łagodniejszym przebiegu może dodatkowo zwiększać przedział w którym brak jest możliwości znalezienia odwzorowania liniowego i w rezultacie duża część informacji o własnościach fraktalnych serii pozostaje pominięta. Przykład jak dalece odmienna może być charakterystyka funkcji skalowania w zależności od typu danych biologicznych został zaprezentowany na rysunku 4.2.

Przedstawione przebiegi prezentują aktywność mięśniową zwieracza zewnętrznego odbytu (panel a) oraz aktywność prądową kanałów jonowych ludzkiego glejaka mózgu (panel b). Obydwe serie czasowe posiadają taką samą ilość punktów pomiarowych (20000). Wyznaczone funkcje fluktuacji obejmują także identyczny zestaw parametrów: $s \in [2^4, 2^{10}]$ i $q \in [-5, 5]$. Dla danych elektromiograficznych widoczne są dwa skrajnie różne zachowania funkcji fluktuacji dla dużych i małych skal. W przypadku kanałów jonowych zestaw funkcji fluktuacji wyliczony dla różnych parametrów q nie wykazuje tak ewidentnego zróżnicowania nachyleń dla kolejnych skal.

Istnieje wiele metod próbujących zminimalizować negatywne skutki tego niekorzystnego

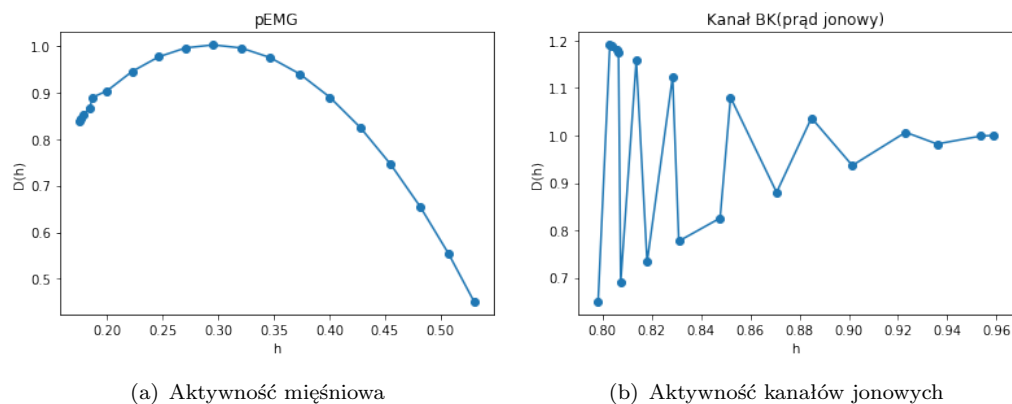


RYSUNEK 4.2: Przykład funkcji skalowania dla różnych typów danych fizjologicznych

efektu. Jedną z ciekawszych technik, które pojawiły się w ostatnich latach jest wprowadzony przez Gierałtowskiego i współautorów algorytm MMA (Multiscale Multifractal Analysis) [77]. W dużym uproszczeniu MMA polega na wyznaczaniu powierzchni Hursta, trójwymiarowego wykresu prezentującego zależność wartości lokalnego wykładnika Hursta $H(q)$ od parametrów s oraz q . W metodzie MMA precyzja numeryczna wyznaczania poszczególnych przedziałów skalowania jest większa. Istnieje także możliwość jednoczesnego szacowania wpływu małych i dużych skal na fraktalność serii, więc żadne informacje o sygnale nie zostają pominięte.

Degeneracja widma multifraktalnego

Degeneracja widma multifraktalnego objawia się jego specyficznym kształtem w postaci spektrum typu „zygzak” lub tzw. widma odwróconego (ang. *inversed singularity spectrum*). Niemonotoniczna zależność uogólnionego wykładnika Hursta $H(q)$ w funkcji q jest bezpośrednią przyczyną takiego kształtu widma. Sama degeneracja staje się bardzo problematyczna przy szacowaniu takich parametrów spektralnych jak szerokość czy szerokość połówkowa. Przykłady widm odpowiadające danym zaprezentowanym w poprzednim paragrafie zostały przedstawione na rysunku 4.3. Dla serii charakteryzujących aktywność kanałów jonowych widoczna jest silna degeneracja widmowa.



RYSUNEK 4.3: Przykład widm multifrakalnych dla różnych typów danych fizjologicznych

4.3 Metoda MF DFA oparta o punkt skupienia

Rozwiązanie problemu degeneracji widmowej zaproponował w 2015 Mukli i współautorzy [79]. Metoda zdążyła już zyskać kilka ciekawych implementacji w analizie sygnałów fizjologicznych [80, 81]. Opisana w poprzednich paragrafach standardowa technika MF DFA wyznacza widmo multifrakalne na podstawie zestawu funkcji fluktuacji $S(q, s)$ dla określonego przedziału parametrów q . W przypadku multifraktalnej serii czasowej różnica w $S(q, s)$ dla małych i dużych fluktuacji (ujemnych i dodatnich q) jest większa w przypadku małych skal s (krótkich segmentów). Krótkie segmenty pozwalają na lepszą identyfikację okresów o małych i dużych fluktuacjach ponieważ często są w nich osadzone selektywnie. W przypadku długich segmentów s , które zawierają fragmenty zarówno z małymi jak i dużymi wahaniami, różnica w dynamice dużych i małych fluktuacji pozostaje uśredniona [74]. Dla pełnej długości serii $s = L$ wartość funkcji fluktuacji przyjmuje postać $S(q, L) = S(L) = S_L$. Zatem dla całości serii staje się ona niezależna od q . Jeden punkt $(\log L, \log S_L)$ charakteryzuje wszystkie krzywe skalowania. Ten specyficzny punkt będziemy nazywać *punktem skupienia*.

W przypadku techniki opartej o punkt skupienia (ang. *Focus Based Multifractal Formalism*, FMF), dopasowanie liniowe wykonywane jest dla całego zestawu krzywych $\log S(q, \log s)$, dla wszystkich wartości q jednocześnie, z zachowaniem punktu skupienia, a nie indywidualnie dla każdej krzywej jak w standardowej metodzie MF DFA.

Formalizm metody FMF

Aby jednocześnie oszacować wszystkie lokalne wykładniki Hursta można posłużyć się

dowolnymi metodami optymalizacyjnymi. Na początku należy zbudować funkcję kosztu (ang. *loss function*) w oparciu o żądane własności układu. Minimalizacja takiej funkcji umożliwia znalezienie optymalnej dystrybucji $S(q, s)$ względem punktu skupienia (L, S_L) . Odnosząc się do relacji potęgowej

$$\frac{S(q, s)}{S_L} = \left(\frac{s}{L}\right)^{H_q} \quad (4.11)$$

lub bezpośrednio do zależności logarytmicznej

$$\log S(q, s) = H_q(\log s - \log L) + \log S_L \quad (4.12)$$

wyznamy właśnie funkcję kosztu. Równanie (4.12) jest typową zależnością liniową postaci $y(q, x) = A_q x(q) + B_q$. Uwzględnia ono też fakt, że dla maksymalnej skali, czy też pełnej długości rozpatrywanego szeregu czasowego, wartość funkcji skalowania wynosi S_L . Oznacza to, że w modelu uwzględniamy istnienie punktu skupienia. Bazując na takiej prostej postaci modelu liniowego zależności funkcji skalowania od długości segmentu dla wszystkich momentów q na raz, możemy zbudować funkcję kosztu, którą następnie będziemy minimalizować za pomocą dowolnych metod iteracyjnych, np. metody najmniejszego gradientu (ang. *gradient descent*). Dzięki temu możemy w prosty sposób wyznaczyć parametry A_q i B_q modeli liniowych jednocześnie i w wyniku tego uzyskać możliwie najlepsze dopasowanie całego widma multifraktałnego.

Jeżeli daszkim \hat{S} oznaczymy aktualizowane w procesie iteracyjnym funkcje skalowania S , to funkcję kosztu możemy zacząć budować od wysumowania po wszystkich skalach kwadratu odchylenia „rzeczywistych” funkcji \hat{S} od wartości wstępnych S .

$$SSE(q) = \sum_s [\log \hat{S}(q, s) - \log S(q, s)]^2 \quad (4.13)$$

Zależna od momentu q funkcja $SSE(q)$ musi być następnie wysumowana po wszystkich momentach

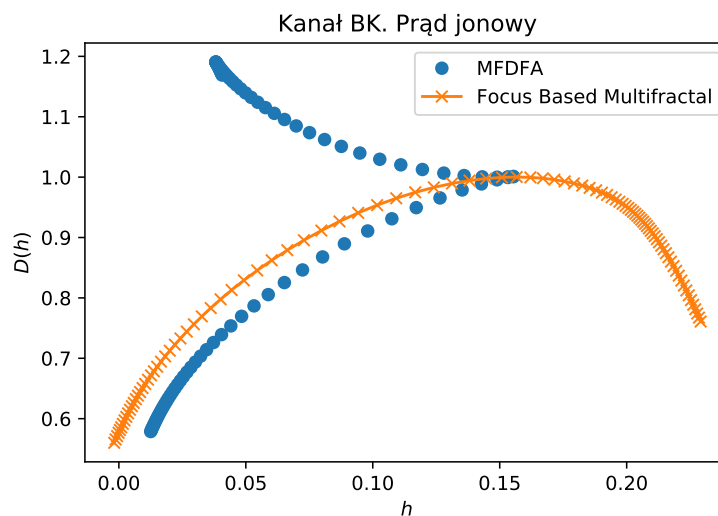
$$SSE = \sum_q SSE(q) \quad (4.14)$$

oraz na koniec unormowana

$$MSE = \frac{SSE}{N_s N_q}. \quad (4.15)$$

Powyżej N_s oznacza całkowitą liczbą segmentów, natomiast N_q jest liczbą momentów q .

Funkcją, którą będziemy poddawać optymalizacji (minimalizacji) będzie właśnie funkcja MSE . Przykład usunięcia degeneracji dla przypadku danych charakteryzujących aktywność kanałów jonowych opisanych w paragrafie 4.2 (patrz akapit *Degeneracja widma multifraktałnego*) został przedstawiony na rysunku poniżej.



RYSUNEK 4.4: Przykład usunięcia degeneracji widmowej z użyciem metody opartej o punkt skupienia (*Focus Based Multifractal*).

4.4 Techniki entropii informacyjnej

Wprowadzona przez Shannona koncepcja entropii oparta jest na zależności logarytmicznej funkcji rozkładu prawdopodobieństwa [59]. Późniejsze badania w tej dziedzinie wprowadziły wiele bardziej złożonych miar entropii, od opartej na analizie częstotliwości Entropii Spektralnej (ang. *Spectral Entropy*) [82] do bardziej zaawansowanych technik, takich jak Entropia Przybliżona (ang. *Approximate Entropy*, AE) [83] czy późniejsza jej zmodyfikowana wersja w postaci Entropii Próby (ang. *Sample Entropy*, SampEn) [84] oraz tzw. Entropii Rozmytej (ang. *Fuzzy Entropy*) zaprezentowanej przez Chena i współautorów w 2007 roku [85].

Kluczowym ograniczeniem tych technik jest to, że nie uwzględniają analizy na wielu skalach czasowych. Biosygnale często wykazują różne zachowania w zależności od rozpatrywanej skali. Nieliniowość, obecność długozasięgowych korelacji czy wrażliwość na małe zakłócenia należą do zjawisk dla których opis ograniczony do pojedynczej skali

czasowej może nie być wystarczający. Najczęściej stosowaną miarą w kontekście analizy dynamiki procesów fizjologicznych jest wprowadzona przez Costę i współautorów Entropia Multiskalowa (ang. *Multiscale Entropy, MSE*) [86]. Metoda ta zyskała bardzo wiele aplikacji w kontekście analizy biosygnalów [87, 88]. Niektóre z zastosowań dotyczą także aktywności mięśniowej, w tym funkcji zwieracza cewki moczowej oraz klasyfikacji zaburzeń mięśniowych [89, 90].

4.4.1 Entropia Shannona

Wartość entropii Shannona charakteryzuje średnią informację zawartą w sygnale. Określa liczbę możliwych stanów jakie może przyjąć układ charakteryzowany przez dany szereg czasowy. Podstawowa formuła do obliczania entropii Shannona wyrażonej jako H_x dla sygnału x zawierającego N próbek została scharakteryzowana równaniem 4.16, gdzie $p(x_i)$ oznacza prawdopodobieństwo zajścia zdarzenia x_i .

$$H_x = - \sum_{i=1}^N p(x_i) \log_n p(x_i) \quad (4.16)$$

Większa wartość H_x charakteryzuje bardziej „nieprzewidywalny” charakter serii. Maksymalna wartość entropii Shannona występuje w sytuacji, kiedy wszystkie stany x_i są jednakowo prawdopodobne. Podstawa logarytmu n definiuje jednostkę entropii. Najczęściej stosuje się logarytm o podstawie $n = 2$, a jednostką entropii jest w tym wypadku *bit* lub *shanon* [*Sh*]. Jeżeli wykorzystujemy logarytm naturalny $n = e$ jednostka ta przyjmuje nazwę *nat* lub *nit*. Dla logarytmu dziesiętnego $n = 10$ jednostką jest *dit* lub *hartley* [*Hart*].

$$1Sh = 1bit \approx 0.693nat \approx 0.301Hart.$$

W tej dysertacji jednostką entropii będzie bit (shanon).

4.4.1.1 Entropia Spektralna

Entropia spektralna jest analogiem entropii Shannona w domenie częstotliwości. Rozkład prawdopodobieństwa p_i zostaje zastąpiony przez znormalizowaną widmową gęstość mocy. Komponenty częstotliwościowe widma mocy pozostają liniowo niezależne, pomimo możliwości występowania korelacji w sygnale. Daje to przewagę entropii spektralnej nad

standardową metodą Shannona, ponieważ w procesie tworzenia histogramu potrzebnego do określenia rozkładu prawdopodobieństwa korelacje pozostają utracone. Pierwszym krokiem w obliczaniu entropii spektralnej jest wyznaczenie funkcji gęstości widma mocy S_{xx} (ang. *Power Spectral Density*), która następnie podlega normalizacji poprzez podzielenie przez sumę wszystkich komponentów spektralnych

$$S_{xx}(f_i) = \frac{1}{N}|x(f_i)|^2, \quad s_i = \frac{S_{xx}(f_i)}{\sum_i S_{xx}(f_i)} \quad (4.17)$$

gdzie $x(f_i)$ jest transformatą Fouriera sygnału x_i (ang. *Fourier transform*) dla częstotliwości f_i wyrażonej w hercach. Entropia spektralna definiowana jest zależnością

$$H_f = - \sum_i s_i \log s_i \quad (4.18)$$

Jeżeli sygnał posiada wąskie widmo częstotliwości, innymi słowy obecna jest tylko niewielka ilość komponentów częstotliwości, wówczas wartość H_f będzie nieduża. Dla układów deterministycznych z pojedynczym komponentem częstotliwości np. dla sinusoidy, $H_f = 0$. Dla procesów o szerokiej dystrybucji częstotliwości, np. dla szumu różowego (szumu $1/f$, ang. *pink noise*), wartość entropii spektralnej będzie znacznie wyższa.

Pewnym ograniczeniem metody jest fakt, że określenie widma mocy usuwa obecne w sygnale nieliniowości, a zatem jest to technika nieadekwatna do określenia „bardziej subtelnych” cech sygnałów [4].

4.4.1.2 Entropia Próby

Entropia próby (*SampEn*) reprezentuje zaktualizowaną wersję Entropii Przybliżonej (ang. *Approximate Entropy*, ApEn), przedstawionej przez Pincusa i współautorów w 1991 [83]. Dla szeregu czasowego $\{x_i\}_{i=1}^N$ zawierającego N punktów wyliczenie *SampEn* wymaga wyznaczenia a priori następujących parametrów:

- wymiaru zanurzenia m_d , który określa długość porównywanych wektorów,
- progu tolerancji r_E , określanego jako kryterium podobieństwa. Parametr r_E szacowany jest pomiędzy 10% a 20% odchylenia standardowego σ amplitudy sygnału¹.

¹Dla określenia wymiaru zanurzenia oraz progu tolerancji w literaturze używa się najczęściej parametrów m i r . Z uwagi na rezerwację m oraz r dla innych użytych charakterystyk postanowiono zmienić notację na m_d oraz r_E (zgodnie z oznaczeniami obowiązującymi w sekcji 2.7)

Krótki algorytm wyznaczania *SampEn* został zaprezentowany poniżej. W pierwszym kroku definiowany jest zbiór wektorów $U_{m_d}(i)$, które wyznaczają fragmenty szeregu czasowego o długości z

$$U_{m_d}(i) = \{x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m_d-1}\}, \quad 1 \leq i \leq N - m_d + 1 \quad (4.19)$$

W następnym etapie wyznaczana jest odległość pomiędzy wektorami $U_{m_d}(i)$ i $U_{m_d}(j)$. Najczęściej wykorzystuje się prostą definicję odległości euklidesowej (choć nie musi to być regułą).

$$d[U_{m_d}(i), U_{m_d}(j)] = \max_{k=0, \dots, m_d-1} (|x(i+k) - x(j+k)|), \quad (4.20)$$

Kolejno wyznaczane jest prawdopodobieństwo $C_i^{m_d}(r_E)$ tego, że każdy wektor $U_{m_d}(j)$ jest blisko wybranego wzorca $U_{m_d}(i)$. Jeżeli przez $n_i^{m_d}(r_E)$ oznaczymy liczbę wektorów $U_{m_d}(j)$, ($1 \leq j \leq N - m_d$, $j \neq i$), które nie przekraczają przyjętego poziomu tolerancji $d[U_{m_d}(i), U_{m_d}(j)] \leq r_E$ dla i -tego wzorca, to prawdopodobieństwo możemy określić zależnością

$$C_i^{m_d}(r_E) = \frac{n_i^{m_d}(r_E)}{N - m_d} \quad (4.21)$$

Wartość ta zostaje uśredniona po wszystkich wektorach wzorca $U_{m_d}(i)$ w celu określenia prawdopodobieństwa $C^{m_d}(r_E)$ tego, że dowolne dwa wektory znajdują się w odległości nie większej niż r_E od siebie.

$$C^{m_d}(r_E) = \frac{1}{N - m_d + 1} \sum_{i=1}^{N-m_d+1} C_i^{m_d}(r_E) \quad (4.22)$$

Wartość *SampEn* jest zdefiniowana jako ujemny logarytm ze stosunku prawdopodobieństw dla wymiaru zanurzenia m_d oraz $m_d + 1$

$$SampEn(m_d, r_E, N) = -\ln \left[\frac{C^{m_d+1}(r_E)}{C^{m_d}(r_E)} \right] \quad (4.23)$$

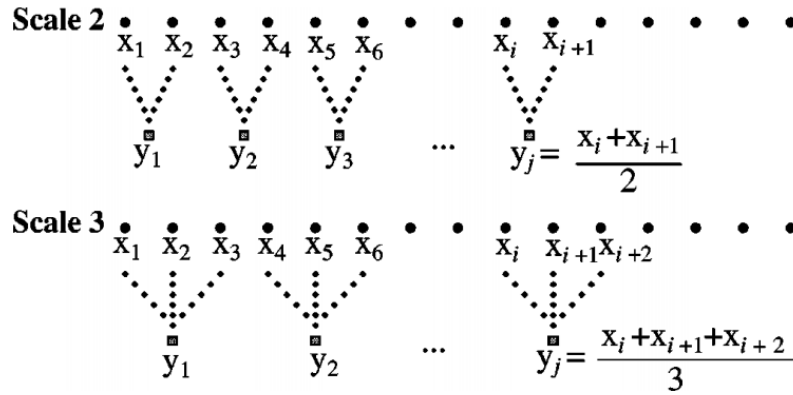
Entropia próby mówi nam o tym jaka jest szansa, że średnia sekwencja wektorów składających się z m_d punktów pozostanie podobna jeżeli ilość punktów zwiększymy o jeden. W powyższych obliczeniach $j \neq i$, co oznacza wyeliminowanie samopowtórzeń, obecnych w oryginalnym algorytmie *Approximate Entropy*.

4.4.1.3 Entropia wieloskalowa

W celu rozszerzenia metody na analizę w różnych skalach czasowych wprowadzono metodę analizy wieloskalowej, która pozwala na pozyskanie dodatkowych informacji o badanym szeregu czasowym. Wyznaczenie entropii wieloskalowej (*Multiscale Entropy*, MSE) składa się z dwóch głównych kroków. W pierwszym etapie przeprowadzana jest procedura zwiększania ziarnistości (*coarse-graining*) szeregu czasowego. Analiza ta polega na podzieleniu oryginalnego szeregu na nieprzekrywające się okna o długości τ . Następnie w każdym z okien liczona jest średnia arytmetyczna, a wartości średnie tworzą nowy szereg y_j^τ o danych współczynniku skalowania.

$$y_j^\tau = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau} \quad (4.24)$$

Innymi słowy, procedura ta polega na uśrednianiu wartości punktów szeregu w kolejnych krokach algorytmu. Schematyczne ujęcie dwóch pierwszych skal $\tau = 2, 3$, pokazane zostało na rysunku 4.5. W kolejnym etapie dla każdego y_j^τ liczona jest wartość *SampEn*.



RYSUNEK 4.5: Wizualizacja procedury coarse-grained. Rysunek wzorowany na pracy Costa, Madalena, Ary L. Goldberger, and C-K. Peng. "Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series." *Physical review letters* 89.6 (2002): 068102.

Końcową zależnością poddawaną interpretacji jest *SampEn* w funkcji τ . Jest ona określana jako krzywa MSE.

Rozdział 5

Własności analizowanych szeregów

5.1 Stacjonarność danych

W najprostszym ujęciu pojęcie stacjonarności odnosi się do niezmienności w czasie charakterystyk szeregu czasowego. Innymi słowy sygnał stacjonarny posiada statystycznie nierozróżnialną w czasie wariancję, średnią, autokorelację. Z pozoru wydawałoby się prosta definicja wsparta jest jednak ścisłym aparatem matematycznym opisującym metodologię analizy szeregów czasowych, czy też procesów, w tym tych stacjonarnych, stojących za takimi szeregami. Z pojęciem stacjonarności wiążą się również pewne statystyki, którymi możemy testować hipotezę o stacjonarności danych empirycznych.

W przypadku rozważania samej definicji wyróżniamy stacjonarność sensu stricto (ang. *Strict Stationarity*) oraz stacjonarność słabą (ang. *Weak Stationarity*) [91]. Jeżeli chodzi o stacjonarność w sensie ścisłym, proces stochastyczny¹ $X(t)$ (lub dowolny szereg losowy) jest stacjonarny w przypadku gdy jego skończone wymiarowe rozkłady nie zmieniają się przy przesunięciu parametru t o dowolną liczbę rzeczywistą r . Zatem aby proces $X(t)$ był stacjonarny, to zmienne losowe $X(t)$ oraz $X(t+r)$ powinny posiadać takie same n -wymiarowe rozkłady gęstości prawdopodobieństwa (rozkłady łączne) 5.1. Częściej

¹W bardziej formalnym matematycznym kontekście przedstawienia definicji używane jest pojęcie procesu stochastycznego zamiast określenia szereg czasowy.

spotykane w analizie szeregów czasowych jest ujęcie stacjonarności w szerszym sensie (tzw. stacjonarność słaba).

Stacjonarność w sensie ścisłym

Ścisła stacjonarność mówi o stałości rozkładu gęstości prawdopodobieństwa zmiennej losowej $f(X)$ w dowolnej chwili czasu.

$$f(X_1, t_1; X_2, t_2; \dots; X_n, t_n) = f(X_1, t_{1+r}; X_2, t_{2+r}; \dots; X_n, t_{n+r}). \quad (5.1)$$

Stacjonarność w sensie szerokim

Dla szeregu czasowego $X(t), t \in \mathbb{Z}$ muszą zostać spełnione następujące warunki:

- (i) dla dowolnych chwil czasu $t, s \in \mathbb{Z}$ zachodzi $E[X(t)] = E[X(s)]$, co oznacza, że wartość oczekiwana $E[\cdot]$ nie zmienia się w czasie,
- (ii) wariancja $var(X(t)) < \infty$ jest skończona,
- (iii) dla dowolnych chwil czasu $t, s, r \in \mathbb{Z}$, dla procesu $X(\cdot)$ w dwóch punktach czasowych s i r , kowariancja $cov(X(r), X(s)) = cov(X(s+t), X(r+t)) = cov(X(t), X(0))$ zależna jest jedynie od odstępów w czasie t między nimi.

Wyróżniamy wiele statystyk badających hipotezę o stacjonarności danych. Należą do nich statystyki oparte na badaniu pierwiastka jednostkowego, w tym najbardziej popularny test Dickeya-Fullera (DF) [92] oraz jego późniejsza modyfikacja w postaci rozszerzonego testu ADF (Augmented Dickey-Fuller) [93]. Dla spełnionej hipotezy zerowej analizowany szereg jest niestacjonarny z powodu występowania pierwiastka jednostkowego. Do odrębnej grupy testów możemy zaliczyć test KPSS (Kwiatkowski–Phillips–Schmidt–Shin) [94]. W przeciwieństwie do testów opartych na badaniu pierwiastka jednostkowego test KPSS sprawdza hipotezę zerową o stacjonarności badanego szeregu, czyli konstrukcja testowanych hipotez jest tutaj odwrotna, dla H_0 szereg czasowy jest stacjonarny.

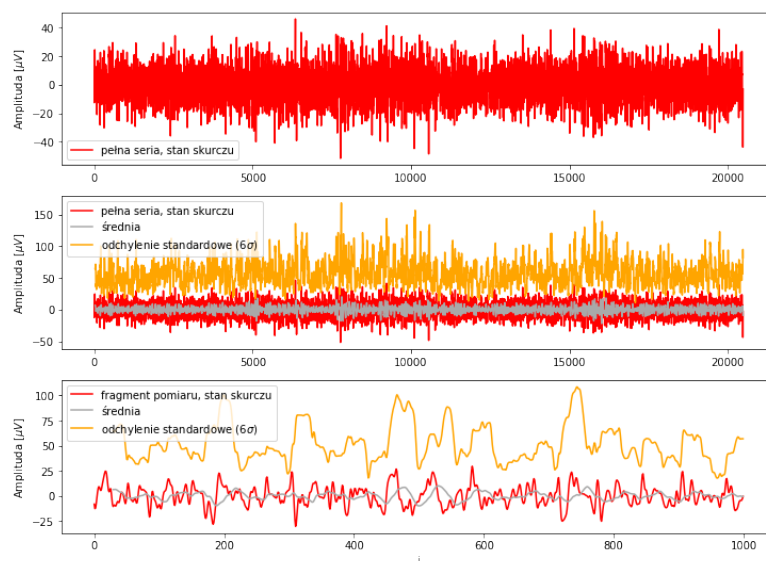
5.1.1 Stacjonarność analizowanych danych

Poniżej zostały przedstawione przykładowe szeregi czasowe zmierzonej aktywności mięśniowej dla wybranego kanału, zarejestrowanego w stanie przedoperacyjnym na głębokości 1 cm w kanale odbytu. Na zaprezentowanych przebiegach przedstawiono również

wartość średnią oraz odchylenie standardowe wyliczone dla tzw. ruchomego okna. Rozmiar okna wynosi 30 punktów pomiarowych. Wielkość odchylenia wyrażona jest jako 6σ .



RYSUNEK 5.1: Stan relaksacji



RYSUNEK 5.2: Stan skurczu

RYSUNEK 5.3: Prezentacja przebiegów czasowych w stanie relaksacji mięśnia (panele górne) oraz skurczu (panele dolne). Zaprezentowane charakterystyki przedstawiają aktywność mięśnia ZZO zmierzoną dla jednego kanału: pełny pomiar (wykres górny), pełny pomiar wraz z nałożoną średnią oraz odchyleniami standardowymi (wykres środkowy); 1000 punktów pomiarowych wraz z nałożoną średnią oraz odchyleniami standardowymi (wykres dolny).

Na przedstawionych rysunkach widać, że zarówno dla stanu relaksacji mięśnia jak i maksymalnego dowolnego skurczu surowe serie oraz przebiegi prezentujące ich wartość średnią oraz odchylenie standardowe posiadają stabilne charakterystyki. Nie reprezentują wyraźnych trendów wzrostowo-spadkowych, co przemawia za stacjonarnością analizowanych szeregów. Wyniki testów statystycznych ADF i KPPS zostały przedstawione w tabeli 5.1. Obydwa testy wskazują na stacjonarność analizowanych danych. W przypadku testu ADF na wybranym poziomie istotności $\alpha = 0.05$ hipoteza zerowa o braku stacjonarności zostaje odrzucona, zarówno w fazie skurczu jak i relaksacji ($p < 0.05$). Natomiast w przypadku testu KPPS nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej o stacjonarności danych ($p > 0.05$). W oparciu o przeprowadzone statystyki testowe wykazano stacjonarność dla wszystkich analizowanych sygnałów.

TABELA 5.1: Wyniki testu ADF i KPPS dla przykładowych serii w stanie skurczu i relaksacji mięśnia

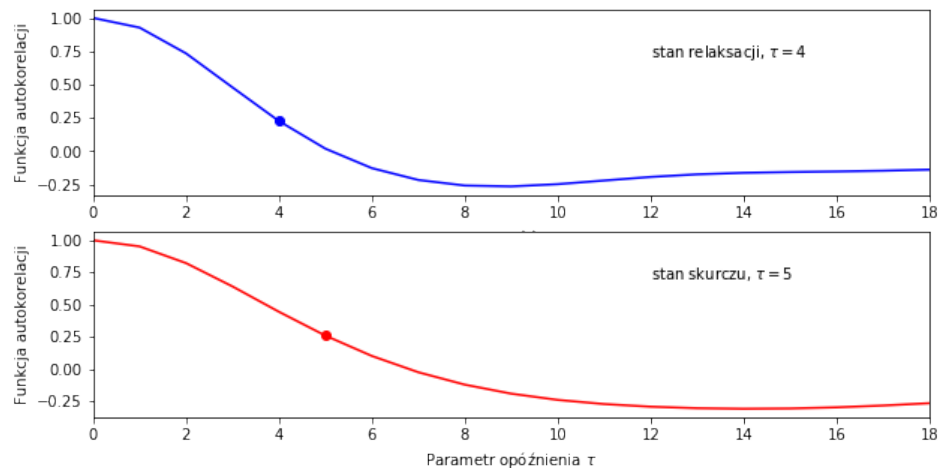
	ADF		KPPS	
H_0	stacjonarność		niestacjonarność	
stan mięśnia	Relaksacja	Skurcz	Relaksacja	Skurcz
statystyka testowa	-36.362	-35.342	0.006	0.003
wartość p	0.000	0.000	0.100	0.100

5.2 Wyznaczenie parametrów przestrzeni fazowej

W sekcji 2.7 scharakteryzowano podstawowe parametry służące rekonstrukcji przestrzeni fazowej, w tym tzw. wymiar zanurzenia m_d oraz parametr opóźnienia τ .

Opóźnienie czasowe

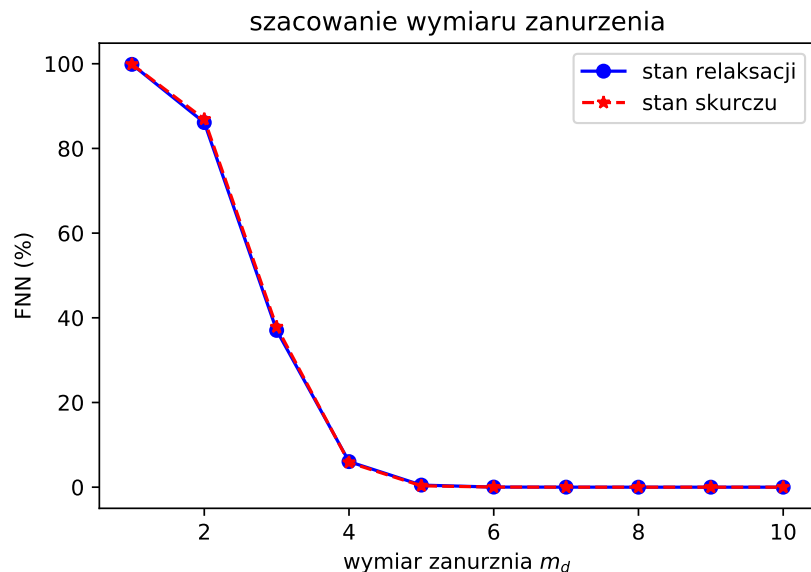
Parametr opóźnienia czasowego τ wyznaczono w oparciu o funkcję autokorelacji serii. Przykładowe wyniki dla wybranego kanału w stanie skurczu i relaksacji zaprezentowano na rysunku 5.4. Parametr τ został wyznaczony jako argument, dla którego wartość funkcji autokorelacji wynosi $1/e$. W przypadku zaprezentowanych wyników τ osiąga większą wartość w stanie skurczu mięśnia ($\tau = 5$). Nie stanowi to jednak reguły. Wartości τ dla wyliczonych danych często wykazują dużą zmienność, nawet w obrębie jednego analizowanego stanu (16 kanałów na określonej głębokości w kanale odbytncy).



RYSUNEK 5.4: Wyznaczenie parametru opóźnienia τ w oparciu o funkcję autokorelacji serii. Panel górny (kolor niebieski) reprezentuje stan spoczynkowy mięśnia, natomiast panel dolny (kolor czerwony) charakteryzuje fazę skurczu. Zaprezentowane wyniki charakteryzują stan przed operacją.

Wymiar zanurzenia

W celu oszacowania wymiaru zanurzenia zastosowano metodę opartą na wyznaczeniu Fałszywie Najbliższych Sąsiadów (ang. *False Nearest Neighbors*, FNN) przedstawioną przez Kennela i współautorów w 1992 roku [95]. Zarówno dla stanu relaksacji jak i skurczu procent fałszywie najbliższych sąsiadów stabilizuje się dla wymiaru zanurzenia $m_d = 4$. Dla $m_d < 4$ utrzymuje się wysoka frakcja fałszywych sąsiadów (od około 40% wzwyż), patrz rysunek 5.5. W porównaniu z parametrem opóźnienia τ , wartości m_d charakteryzują się znacznie mniejszą zmiennością wśród badanych serii.



RYSUNEK 5.5: Wyznaczenie wymiaru zanurzenia m_d w oparciu o metode FNN. Niebieskie i czerwone krzywe reprezentują odpowiednio stan relaksacji i skurczu. Zaprezentowane wyniki charakteryzują stan przed operacją.

5.2.1 Własności chaotyczne pEMG

Do wyznaczenia wykładnika Lapunowa (λ) został wykorzystany algorytm wprowadzony przez Eckmanna i współautorów [96], który cechuje wysoka precyzja w zastosowaniu do długich przebiegów czasowych.

Tabela 5.2 zawiera spektrum wartości wykładnika Lapunowa wyliczonych w stanie skurczu oraz dla fazy spoczynkowej mięśnia. Przynajmniej jedna dodatnia wartość wykładnika Lapunowa sugeruje wrażliwość układu na warunki początkowe. Stan relaksacji charakteryzowany jest przez większe wartości $|\lambda_i|$.

TABELA 5.2: Wartości wykładników Lapunowa oraz wymiaru korelacyjnego wyliczone dla przykładowych serii (wybranego kanału w stanie skurczu oraz relaksacji mięśnia zarejestrowanych przed operacją). Do wyznaczenia λ oraz D_k wybrano wartość wymiaru zanurzenia $m_d = 4$.

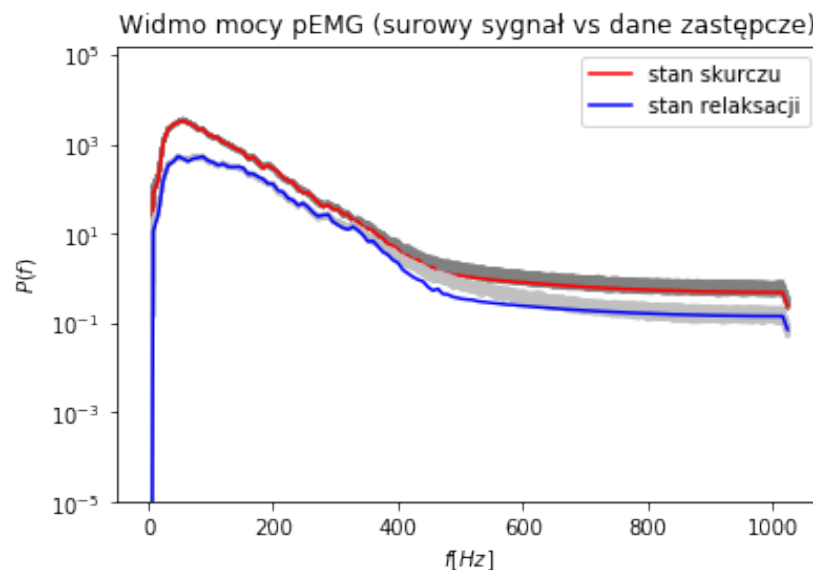
	Spektrum wartości λ				Wymiar korelacyjny D_k
relaksacja	0.135	0.051	-0.041	-0.230	2.958
MVC	0.108	0.041	-0.033	-0.184	2.673

Dodatkowo w tabeli zostały przedstawione wartości wymiaru korelacyjnego wyznaczonego przy użyciu algorytmu Grassbergera-Procaccii [97]. W przestrzeni d-wymiarowej

maksymalna wartość dla wymiaru korelacyjnego D_k jest równa wymiarowi tej przestrzeni. Dla $D_k < d$ system posiada stabilną orbitę (atraktor), a jego siła mierzona jest wartością D_k .

5.2.2 Nieliniowość pEMG - metoda danych zastępczych

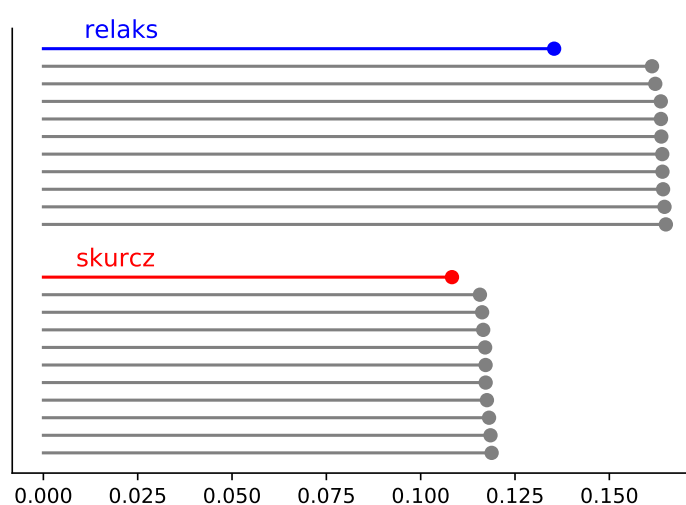
W celu wygenerowania danych zastępczych (ang. *surrogates*) posłużono się techniką AAFT (ang. *Amplitude Adjust Fourier Transform*). Serie zastępcze generowane są w procesie modyfikacji sygnału w domenie częstotliwości. W celu uzyskania sygnałów o tych samych własnościach liniowych, z jednoczesnym usunięciem potencjalnej nieliniowości z serii, należy wstępnie przeprowadzić losowe wymieszanie komponentów fazowych transformaty Fouriera. Właśnie poprzez utratę informacji zawartej w komponentach fazowych wyeliminowany pozostaje czynnik nieliniowy. Dane zastępcze zachowują własności liniowe serii, w tym spektrum mocy, średnią, wariancję oraz charakterystykę funkcji autokorelacji. Na rysunku 5.6 przedstawiono spektrum mocy dla oryginalnych serii czasowych w stanie relaksacji (kolor niebieski) oraz skurczu (kolor czerwony), a także 100 wygenerowanych serii zastępczych w każdym ze stanów napięcia mięśniowego (kolor szary). Spektrum mocy dla serii zastępczych pokrywa się w znacznym stopniu z widmami



RYSUNEK 5.6: Spektrum mocy dla surowych danych zarejestrowanych w trakcie maksymalnego dobrowolnego skurczu (kolor czerwony) oraz stanu spoczynkowego mięśnia (kolor niebieski). Ciemnym/jasnym szarym zaznaczone są widma mocy wyznaczone dla serii zastępczych (po 100 przypadków dla każdego stanu napięcia mięśniowego) odpowiednio w przypadku skurczu/relaksacji.

wyznaczonymi dla oryginalnych sygnałów.

Dla zestawu zastępczych serii oraz oryginalnego szeregu wyznaczono spektrum wykładników Lapunowa. Ma to na celu weryfikację hipotezy, że analizowane serie posiadają takie własności, które odróżniają je od procesów generowanych przez liniowe układy stochastyczne. Innymi słowy jeżeli wartości λ wyliczonych dla serii oryginalnych oraz zestawu danych zastępczych mocno się różnią, stanowi to silną przesłankę do przyjęcia hipotezy o nieliniowym charakterze analizowanych sygnałów. Dla porównania własności oryginalnych serii i danych zastępczych użyto największej wartości dodatniej z otrzymanego spektrum wykładników Lapunowa. Na rysunku 5.7 zostały przedstawione wartości wykładnika Lapunowa policzone dla oryginalnych serii (kolory niebieski i czerwony) oraz zestawu 10 serii zastępczych (kolor szary) w indywidualnych stanach napięcia mięśniowego. Wykładniki Lapunowa zostały uporządkowane od wartości najmniejszej do największej. Zarówno dla stanu relaksacji (1a) jak i skurczu (1b) wartości wykładników Lapunowa wyznaczone dla oryginalnych serii odbiegają od rezultatów uzyskanych dla serii zastępczych. Najmniejsza wartość wyznaczonych wykładników λ występuje dla oryginalnych szeregów. Większa różnica pomiędzy wartościami λ wyliczonymi dla oryginalnych szeregów i sygnałów zastępczych jest widoczna w przypadku stanu spoczynkowego mięśnia. Zależność $\lambda_{originalne} < \lambda_{zastpcze}$ pozostaje spełniona dla 98.96% analizowanych przypadków. Daje to silną przesłankę do hipotezy, że wartości wykładnika Lapunowa uzyskane dla oryginalnych serii nie są rezultatem występowania liniowego procesu stochastycznego.



RYСУNEK 5.7: Wartości wykładnika Lapunowa obliczone dla oryginalnych serii w stanie relaksacji i skurczu (kolor niebieski i czerwony) oraz odpowiadających im serii zastępczych (kolor szary).

Rozdział 6

Wyniki analizy multifraktalnej

Niniejszy rozdział został w całości poświęcony badaniu własności multifraktalnych sygnałów pEMG w różnych stadiach leczenia CRC. Znaczna część zaprezentowanych w tej sekcji rezultatów została zawarta w pracy „Multifractal characteristics of external anal sphincter based on sEMG signals” [1].

6.1 Multifraktalna analiza fluktuacyjna

Grupa badana

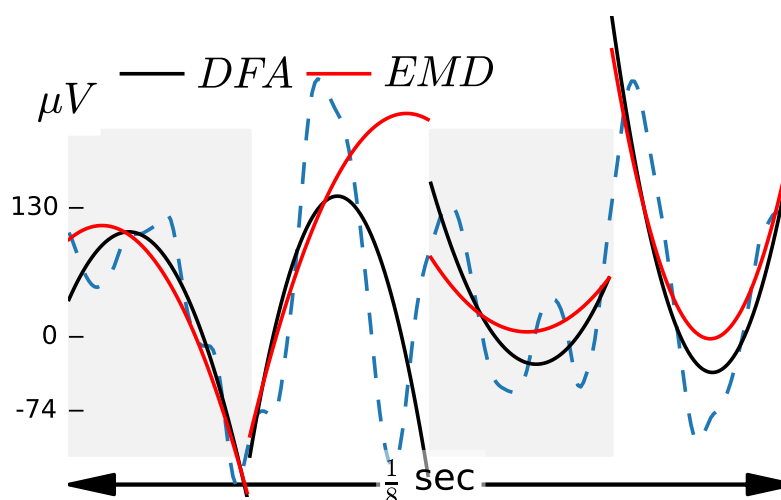
W grupie badanej znajdowało się 15 pacjentów, w tym 5 kobiet w wieku od 46 do 71 lat (średnia wieku = 53.4) i 10 mężczyzn w wieku od 40 do 85 lat (średnia wieku = 62.8). W oparciu o lokalizację nowotworu 9 pacjentów przeszło zabieg przedniej niskiej resekcji (LAR), 5 osób resekcji przedniej (AR) oraz 1 - proktoktomii (PC). Wyniki MFDFA zostały wyliczone dla sygnałów pEMG zebranych w 4 różnych etapach leczenia

- przed zabiegiem operacyjnym $D1$,
- miesiąc po zabiegu $D2$,
- 6 miesięcy po operacji $D3$,
- po około roku czasu rekonwalescencji $D4$.

Analizowano stan skurczu maksymalnego mięśnia na głębokości kanału odbytńicy 1cm. Ten konkretny wybór stanu był podyktowany maksymalną amplitudą sygnału EMG wynikającą z najbardziej powierzchniowej lokalizacji zewnętrznego mięśnia zwieracza.

6.1.1 Dopasowanie trendu

W celu weryfikacji jak rodzaj metody szacowania lokalnego trendu wpływa na dalsze wyniki analizy multifraktalnej, analizę MF DFA przeprowadzono dwukierunkowo: z użyciem standardowej metody DFA, a także implementacją trendu, wyznaczonego jako residuum w metodzie EMD. Przykład różnicy w dopasowaniu z zastosowaniem tych dwóch metod został przedstawiony na wykresie 6.1. W celu lepszej wizualizacji zaprezentowano jedynie wąski zakres badanego sygnału. Niebieska przerywana linia prezentuje analizowany profil wysumowanego sygnału po odjęciu wartości średniej (4.1), a odpowiednio na czarno i czerwono przedstawiono lokalne dopasowanie trendu w standardowej metodzie DFA oraz DFA opartej na empirycznej analizie modów (ang. *EMD based DFA*). W przypadku standardowej metody DFA stopień wielomianu funkcji dopasowania wynosił $m = 2$.



RYSUNEK 6.1: Porównanie wyznaczania trendu wysumowanego sygnału (niebieska linia przerywana) w standardowej metodzie najmniejszych kwadratów (DFA, czarna ciągła linia) oraz empirycznej analizie modów (DFA-EMD, czerwona ciągła linia), źródło: [1]

6.1.2 Funkcja skalowania $S(q, s)$

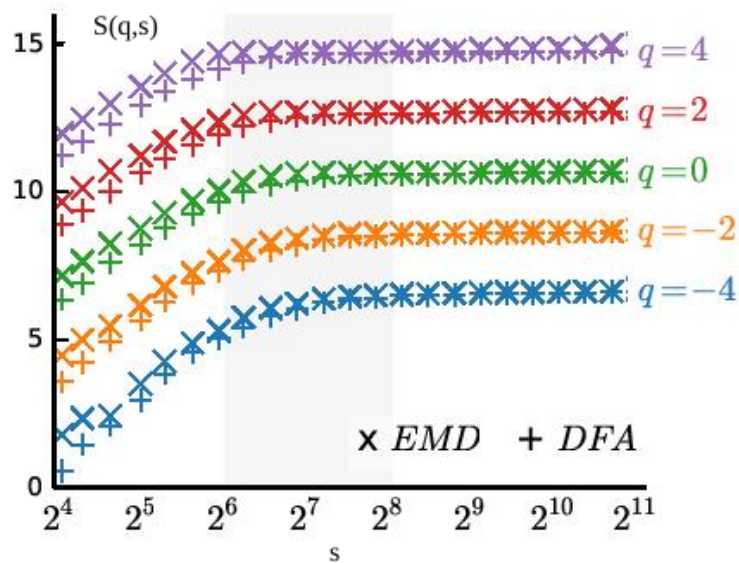
Technika MFDFA wymaga zestawu indywidualnych decyzji odnośnie selekcji parametrów, w tym przede wszystkim rozpatrywanego zakresu skalowania. W analizie wybrano zakres $s \in [2^4, 2^{11}]$. Przebieg funkcji skalowania względem parametru skali został zaprezentowany na wykresie 6.2. Charakter analizowanych szeregów pEMG przede wszystkim uwidacznia się w różnym zachowaniu funkcji fluktuacji dla małych i dużych segmentów. W przypadku tych ostatnich, dla $s > 2^8$ krzywa ma charakter plateau, co niesie za sobą silną przesłankę o charakterze monofraktalnym serii w tym konkretnym przedziale skalowania. Zdecydowano się zatem na analizę dwóch regionów skalowania indywidualnie:

- region małych skal $s \in [2^4, 2^6]$,
- region dużych skal $s \in [2^8, 2^{11}]$.

Zakres pośredni $s \in [2^7, 2^8]$ został pominięty w dalszej analizie z powodu nieliniowego charakteru krzywej przejściowej. Na rysunku 6.2 widać także, że zastosowanie wybranych metod wyznaczania trendu w segmentach o różnym rozmiarze nie ma dużego wpływu na przebieg (stopień nachylenia) funkcji fluktuacji. Większe różnice pomiędzy standardową metodą DFA oraz EMD-DFA są widoczne w przypadku małych skal, co ma oczywiście swoje uzasadnienie w większej dokładności wyznaczania funkcji skalowania dla krótkich segmentów (dla większych skal wynik szacowania trendu staje się bardziej uśredniony).

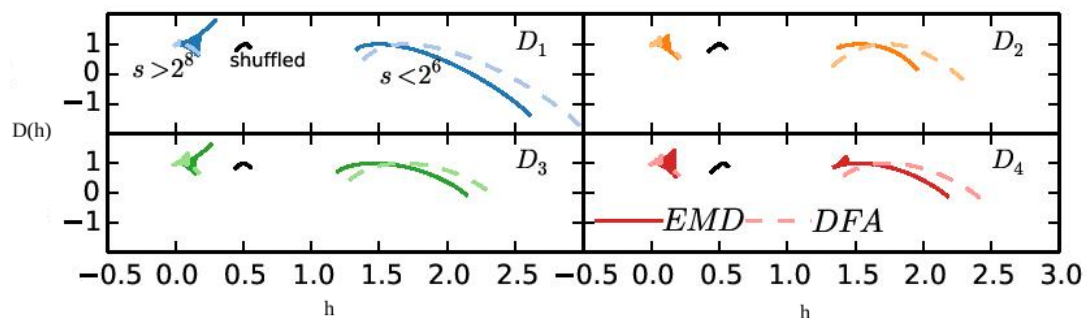
6.1.3 Analiza widmowa

Przykłady widm multifraktalnych wyznaczonych w poszczególnych stadiach leczenia ($D1 - D4$) zostały przedstawione na rysunku 6.3. Zaprezentowane wyniki charakteryzują jeden wybrany kanał rejestrowany na głębokości 1cm w kanale odbytncy. Każdy panel reprezentuje widma wyznaczone przez dwie metody, MFDFA oraz EMD-MFDFA. Dodatkowo przedstawione są widma otrzymane po procesie losowego tasowania serii. Dla wszystkich analizowanych sygnałów wyznaczone widma prezentują względnie dużą szerokość widmową w przypadku małego zakresu skalowania ($s < 2^6$). Dla dużych segmentów ($s > 2^8$) widzimy bardzo wąski przedział punktów zlokalizowanych wokół punktu $(0, 1)$, co sugeruje jednoznacznie monofraktalny charakter w tym przedziale skalowania. Niezależnie od typu metody wyznaczania trendu (DFA vs EMD), widma wyliczone dla małego



RYSUNEK 6.2: Funkcja skalowania $S(q, s)$ wyznaczana w standardowej metodzie DFA (+) oraz w oparciu o EMD-DFA (x), źródło: [1]

zakresu skalowania są asymetryczne, z wydłużonym prawym ramieniem (obcięcie widma z lewej strony). Implikuje to wrażliwość struktury multifraktalnej na obecność małych fluktuacji w serii ($q < 0$).



RYSUNEK 6.3: Widma wyznaczone w indywidualnych stadiach leczenia $D1-D4$. Każdy panel zawiera zestawy różnych widm: szerokie widma po prawej stronie charakteryzują mały zakres skalowania $s \in [2^4, 2^6]$, środkowe widma przedstawiają pełny zakres po operacji tasowania ($s \in [2^4, 2^{11}]$) natomiast skupiska punktów dla najmniejszej liczby wykładnika osobliwości charakteryzują zakres dużych skal $s > 2^8$. W każdym przypadku widma wyznaczone są przez standardową metodę MFDFA oraz w oparciu o EMD, źródło: [1]

6.1.4 Źródło multifraktalności

W zależności od otrzymanych rezultatów po operacji tasowania serii (ang. *shuffling*) możemy mówić o trzech różnych źródłach zidentyfikowanej struktury multifraktalnej:

1. Szeroki rozkład prawdopodobieństwa analizowanych szeregów. W tym konkretnym przypadku procedura tasowania serii czasowej nie powoduje zmian widocznych na widmie fraktalnym, a szerokość widmowa oraz maksimum widma nie ulegają znaczącym zmianom.
2. Odmienne zachowanie funkcji (auto)korelacyjnej dla małych i dużych fluktuacji. W tym przypadku operacja tasowania skutkuje utratą struktury multifraktalnej.
3. Punkty 1 i 2 zostają spełnione jednocześnie, co oddaje występowanie w sygnale dwóch źródeł struktury multifraktalnej objawiające się osłabieniem własności multifraktalnych np. w postaci znacznego spadku szerokości widmowej [98].

Ponieważ we wszystkich rozpatrywanych stanach leczenia procedura tasowania danych kompletnie niszczy strukturę widmową (skupiska punktów w czarnym kolorze na rysunku 6.3), źródło multifraktalności dla analizowanych szeregów (wyliczone dla pełnego zakresu skalowania) leży w różnym zachowaniu funkcji korelacyjnej dla małych i dużych fluktuacji.

6.1.5 Parametry widmowe

Wyniki średniej szerokości spektralnej oraz maksimum widma multifraktalnego przedstawione w tabeli 6.1 zostały wyliczone dla wszystkich 15 pacjentów we wszystkich indywidualnych stadiach leczenia ($D1 - D4$). Większe wartości średnich parametrów, zarówno szerokości spektralnej $\langle \Delta \rangle$ jak i maksimum widma multifraktalnego $\langle h_{max} \rangle$ zostały wyliczone w standardowej metodzie MFDFA. Jeżeli chodzi o porównanie poszczególnych stadiów leczenia ze względu na parametry spektralne, różnice pomiędzy poszczególnymi stanami są bardzo niewielkie. W celu analizy statystycznej przedstawionych wyników został zastosowany nieparametryczny odpowiednik jednoczynnikowej analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów w postaci statystyki Anova Friedmana. Wyniki testu zostały przedstawione w tabeli 6.2. Za wyjątkiem maksimum widma multifraktalnego wyliczonego z użyciem standardowej metody DFA, gdzie możemy przyjąć hipotezę zerową o braku różnic istotnych statystycznie na wybranym poziomie istotności $\alpha = 0.05$ wszystkie porównywane przypadki wykazują obecność różnic istotnych statystycznie ($p < 0.05$). Pomimo obecności niewielkich różnic w wartościach średnich

TABELA 6.1: Średnia wartość szerokości spektralnej $\langle \Delta \rangle$ and maksimum widmowego $\langle h_{max} \rangle$ wraz z odchyleniem standardowym wyliczone dla wszystkich kanałów w poszczególnych etapach leczenia, źródło: [1]

Średnia wartość szerokości spektralnej $\langle \Delta \rangle$ for $s < 2^6$				
	$D1$	$D2$	$D3$	$D4$
DFA	0.981 ± 0.362	0.950 ± 0.342	1.053 ± 0.418	0.967 ± 0.355
EMD	0.848 ± 0.316	0.808 ± 0.310	0.880 ± 0.350	0.812 ± 0.307
Średnia wartość szerokości spektralnej $\langle \Delta \rangle$ for $s > 2^8$				
DFA	0.136 ± 0.068	0.142 ± 0.052	0.130 ± 0.055	0.161 ± 0.118
EMD	0.107 ± 0.070	0.112 ± 0.053	0.100 ± 0.054	0.131 ± 0.118
Wartości średnie maksimum widma $\langle h_{max} \rangle$ dla $s < 2^6$				
DFA	1.580 ± 0.107	1.577 ± 0.117	1.588 ± 0.110	1.593 ± 0.104
EMD	1.405 ± 0.098	1.414 ± 0.100	1.414 ± 0.096	1.423 ± 0.089
Wartości średnie maksimum widma $\langle h_{max} \rangle$ dla $s > 2^8$				
DFA	0.030 ± 0.011	0.031 ± 0.008	0.031 ± 0.012	0.031 ± 0.009
EMD	0.017 ± 0.009	0.017 ± 0.007	0.017 ± 0.010	0.017 ± 0.008

parametrów widmowych pomiędzy analizowanymi stanami leczenia, grupy te także wykazują obecność różnic istotnych statystycznie.

TABELA 6.2: Wyniki testu Anova Friedmana dla parametrów spektralnych. Istotność statystyczna badana jest pomiędzy wartościami parametrów spektralnych charakteryzującymi poszczególne stany leczenia $D1-D4$, źródło: [1]

	Szerokość widmowa (Δ)		Maksimum widma (h_{max})	
	DFA	EMD	DFA	EMD
$s < 2^6$				
Anova χ^2	17.178	18.365	7.254	10.104
Wsp. Kendalla	0.012	0.013	0.005	0.007
wartość p	0.001	0.000	0.064	0.018
$s > 2^8$				
Anova χ^2	43.920	35.4968	41.614	12.878
Wsp. Kendalla	0.031	0.025	0.029	0.009
wartość p	0.000	0.000	0.000	0.005

6.2 Analiza MF DFA w małym przedziale skalowania

Ponieważ charakter multifraktalny serii został zidentyfikowany dla krótkich segmentów $s \in [2^6, 2^8]$, postanowiono uzupełnić analizę zaprezentowaną w poprzedniej sekcji o dokładną charakterystykę parametrów spektralnych w tym konkretnym przedziale skalowania. Pełna charakterystyka grupy badanej będącej przedmiotem wszystkich kolejnych analiz znajduje się poniżej. W tym miejscu warto nadmienić, że w przeciwieństwie do wyników zaprezentowanych w pracy [1], zredukowano do dwóch ilość rozpatrywanych stanów po zabiegu operacyjnym. W analizie uwzględniono jedynie pomiary prowadzone w okresie miesiąca ($D2$) oraz roku ($D3$) po zabiegu operacyjnym.

Grupa badana

Grupa badana obejmowała 20 osób, 7 kobiet w wieku od 46 do 71 lat (średni wieku $57,14 \pm 9,59$ lat) oraz 13 mężczyzn w przedziale wiekowym od 48 do 85 lat (średnio $69,6 \pm 10,04$ lat). Wszystkie osoby po zdiagnozowaniu raka odbytnicy zostały zakwalifikowane do zabiegu operacyjnego. W oparciu o lokalizację nowotworu w kanale odbytu pacjenci przechodzili odpowiednio niższą resekcję przednią (LAR) lub resekcję przednią (AR). Grupa została podzielona równo pod względem rodzaju przeprowadzonej operacji: 10 osób z AR (średnia wieku $62,4 \pm 11,14$) oraz 10 przypadków z LAR (średnio $67,3 \pm 9,97$). Grupa LAR obejmowała 8 mężczyzn i 2 kobiety. Za wyjątkiem jednego przypadku wszyscy pacjenci przeszli przedoperacyjną radioterapię (5×5 Gy, łącznie 25 Gy). Grupa resekcji przedniej składała się z 5 mężczyzn i 5 kobiet (żadna z osób nie przeszła terapii radiacyjnej). W obydwu grupach klasyfikacja pacjentów ze względu na poziom zaawansowania nowotworu TNM ¹ była podobna. W grupie AR było 6 pacjentów z guzem T2 i 4 pacjentów z guzem T3. Grupa LAR zawierała 5 pacjentów z T2 i 5 z guzami T3. Ze względu na stopień zajęcia węzłów chłonnych 2 pacjentów w grupie AR oraz 3 pacjentów w grupie LAR uzyskało wynik dodatni (N1), pozostali N0. W grupie zakwalifikowanej jako N1 pacjenci przeszli wstępną chemioterapię w leczeniu uzupełniającym.

¹Klasyfikacja określająca poziom zaawansowania choroby nowotworowej ze względu na *tumor* - stopień rozrostu guza pierwotnego (skala od 0 do 4), *node* - stan regionalnych węzłów chłonnych (skala od 0 do 3), *metastasis* - przerzuty (skala 0–1), brak lub obecność przerzutów odległych.

Parametry widmowe

Analogicznie do rezultatów opisanych w sekcji 6.1 ograniczono analizę do przypadku zarejestrowanego na głębokości 1cm w kanale odbytu. Dodatkowo przedstawiono rezultaty dla stanu relaksacji na tej specyficznej głębokości. Skoncentrowano się na następujących parametrach spektralnych:

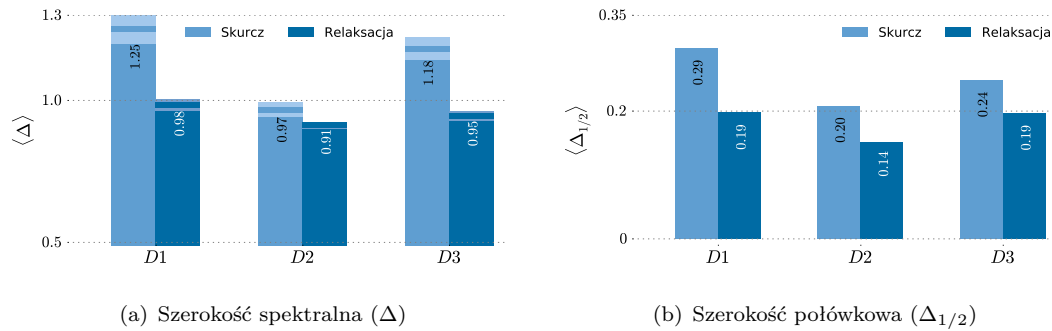
- maksimum widma dla oryginalnych serii h_{max} ,
- maksimum widma dla wysumowanego szeregu h_{max}^{int} ,
- parametru przesunięcia widmowego Δ_{max} ,
- szerokości spektralnej Δ ,
- szerokości spektralnej po operacji tasowania serii $\Delta^{tas.}$,
- szerokości połówkowej widma $\Delta_{1/2}$,
- globalnej eksponenty Hursta dla danych oryginalnych $H(2)$,
- globalnej eksponenty Hursta dla danych wysumowanych $H(2)^{int}$.

Wszystkie powyższe parametry zostały szczegółowo opisane w sekcji 4.2. Wyliczone wartości średnich parametrów spektralnych w grupie 20 pacjentów zostały kolejno przedstawione w tabeli 6.3. We wszystkich rozpatrywanych stanach leczenia ($D1 - D3$) stan skurczu jest charakteryzowany przez znacząco wyższe wartości parametrów spektralnych, w tym m.in. szerokość widma, szerokość połówkową, maksimum oraz globalny wykładnik Hursta.

Niezwykle istotną obserwacją jest spadek własności multifraktalnych serii, objawiający się zmniejszoną szerokością widma (Δ) oraz szerokością połówkową ($\Delta_{1/2}$) dla stanu miesiąc po operacji oraz ponowny wzrost tych wartości po około roku rekonwalescencji. Tendencja ta utrzymuje się zarówno dla stanu spoczynkowego mięśnia jak i maksymalnego dobrowolnego skurczu, co zostało dodatkowo zaprezentowane na rysunku 6.4 w postaci wykresów słupkowych z nałożonymi wartościami błędu standardowego średniej.

TABELA 6.3: Średnie wartości parametrów spektralnych wyliczone w grupie 20 pacjentów. Wyniki przedstawiono dla trzech stanów leczenia $D1 - D3$. Rozpatrywana aktywność mięśniowa dotyczy głębokości 1cm w kanale odbytu w stanie skurczu oraz relaksacji mięśnia.

	D1		D2		D3	
	MVC	Rest	MVC	Rest	MVC	Rest
h_{max}	0.787 ± 0.006	0.537 ± 0.010	0.767 ± 0.007	0.455 ± 0.008	0.776 ± 0.007	0.473 ± 0.007
h_{max}^{int}	1.397 ± 0.007	1.194 ± 0.010	1.392 ± 0.008	1.103 ± 0.012	1.398 ± 0.008	1.137 ± 0.009
Δ_{max}	0.610 ± 0.005	0.657 ± 0.005	0.625 ± 0.004	0.649 ± 0.006	0.622 ± 0.005	0.664 ± 0.005
Δ	1.251 ± 0.051	0.985 ± 0.020	0.968 ± 0.025	0.913 ± 0.012	1.183 ± 0.040	0.946 ± 0.016
$\Delta_{tas.}$	0.320 ± 0.004	0.300 ± 0.004	0.326 ± 0.006	0.275 ± 0.004	0.316 ± 0.004	0.316 ± 0.050
$\Delta_{1/2}$	0.228 ± 0.007	0.188 ± 0.008	0.198 ± 0.007	0.142 ± 0.004	0.239 ± 0.008	0.187 ± 0.009
$H(2)$	0.567 ± 0.011	0.352 ± 0.010	0.576 ± 0.010	0.314 ± 0.090	0.539 ± 0.011	0.290 ± 0.012
$H(2)^{int}$	1.181 ± 0.008	1.039 ± 0.011	1.185 ± 0.008	0.989 ± 0.012	1.167 ± 0.008	0.983 ± 0.009



RYSUNEK 6.4: Porównanie wartości szerokości spektralnej (lewy panel) oraz szerokości połówkowej (prawy wykres) widm multifraktalnych w poszczególnych stadiach leczenia. Na każdym z wykresów przedstawiono dodatkowy podział na stan skurczu i relaksacji mięśnia ZZO. Widoczny jest spadek wartości Δ oraz $\Delta_{1/2}$ dla etapu 1 miesiąc po operacji oraz ponowny wzrost tych wartości po około roku rekonwalescencji.

6.2.1 Podsumowanie

Rozdział został poświęcony testowaniu własności multifraktalnych sygnałów pEMG, charakteryzujących poziom aktywności mięśniowej zewnętrznego zwieracza odbytnicy przed i po zabiegu operacyjnym. Analizowane szeregi czasowe posiadają odmienne zachowanie funkcji fluktuacji na przestrzeni wielu skal czasowych. Dla małych skal ($s < 2^6$),

sygnały wykazują multifraktalny charakter. Natomiast monofraktalna natura serii jest identyfikowana w przypadku długich segmentów ($s > 2^8$).

W pierwszej części analizy, w celu weryfikacji jaki wpływ na analizę widmową ma dokładność w wyznaczeniu lokalnego trendu, który jest elementem analizy DFA, wszystkie obliczenia zostały wykonane dwutorowo, porównując wyniki standardowej metody z techniką opartą o empiryczną analizę modów. Średnie wartości rozpatrywanych parametrów (maksimum widma i szerokości spektralnej) wyliczone dla indywidualnych stanów leczenia są odpowiednio niższe w przypadku metody opartej na EMD. Zmiana parametrów widmowych w poszczególnych stanach leczenia posiada takie same tendencje dla obydwu metod za wyjątkiem parametru h_{max} wyliczonego dla stanu 1 miesiąc po zabiegu operacyjnym, gdzie w przeciwieństwie do standardowej metody wartość tego parametru wzrasta w przypadku EMD. Ponadto wykazano, że multifraktalna natura analizowanych szeregów posiada umocowanie w różnym zachowaniu funkcji korelacyjnej dla małych i dużych fluktuacji.

W drugiej części rozszerzono kalkulacje o większy zakres parametrów spektralnych. Wszystkie obliczenia zostały także wykonane dla większej grupy pacjentów, ograniczając rozważane stadia leczenia do dwóch etapów po operacji ($D2 - D3$). Bardzo istotnym rezultatem z klinicznego punktu widzenia jest spadek własności multifraktalnych serii dla stanu miesiąc po operacji oraz ponowny wzrost tych wartości po około roku rekonwalescencji. Ta obserwacja posiada uzasadnienie w praktyce klinicznej, ponieważ wśród pacjentów u których wraca prawidłowa funkcja zwieracza, okres rekonwalescencji trwa około 12 miesięcy a prawdopodobieństwo późniejszej poprawy jest nieduże.

Pewne ograniczenia metody wynikają ze zmienności osobniczej wśród pacjentów. Zmienność ta jest dodatkowo wzmacniana relatywnie małą liczbą analizowanych przypadków. Istotnym czynnikiem przy uśrednianiu wyników dla 16 kanałów przypisanych do jednego analizowanego stanu (jednego stanu leczenia na konkretnej głębokości w kanale odbytnicy) jest także zmienność intra-personalna. Umieszczenie stref unerwienia mięśnia w różnych punktach rejestrowanego pierścienia powoduje, że rejestrowane sygnały różnią się znacząco nawet w obrębie jednego przypadku, co również znacząco wpływa na otrzymane rezultaty.

Rozdział 7

Charakterystyka pEMG z użyciem miar entropii informacyjnej

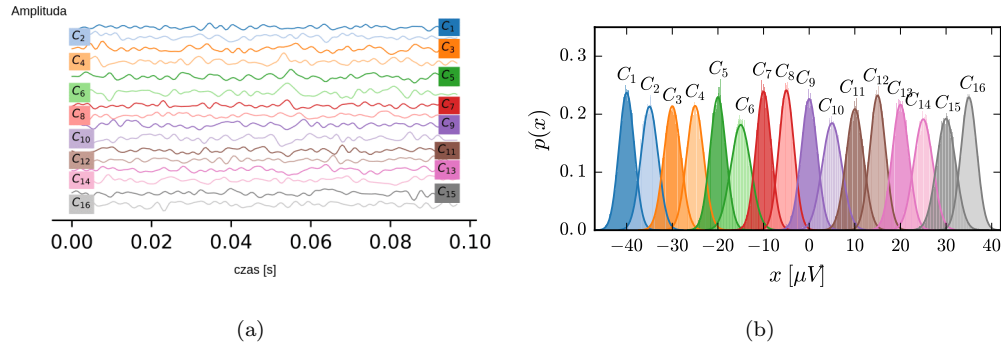
7.1 Entropia Shannona i entropia spektralna

W niniejszej sekcji zostały przedstawione wyniki zastosowania podstawowych technik teorii informacji jakimi są standardowa entropia Shannona, a także oparta na analizie widma częstotliwości - entropia spektralna. Zaprezentowane rezultaty zostały opublikowane w pracy: „The distribution of information for sEMG signals in the rectal cancer treatment process” [2]. W pracy skupiono się przede wszystkim na ogólnych właściwościach analizowanych serii ze względu na wartości entropii informacyjnej. Przeanalizowano globalne rozkłady informacji zawartej w sygnałach, z naciskiem na podział: stan spoczynkowy *vs* faza skurczu mięśnia (MVC). Dodatkowo zaprezentowano także kompleksową analizę wyznaczonego widma mocy.

7.1.1 Entropia Shannona

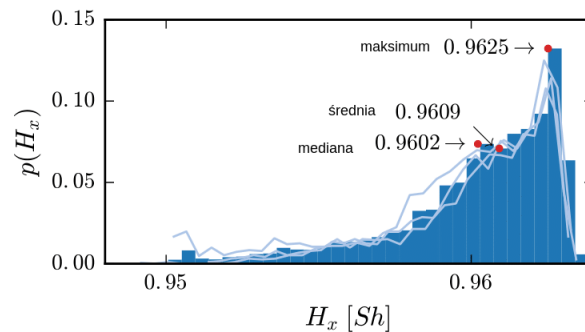
Funkcje masy prawdopodobieństwa $p(x)$ zostały wyznaczone w oparciu o histogramy amplitud odpowiednich sygnałów, a następnie normalizowane przez całkowitą liczbę elementów w serii N . Przykładowe serie czasowe oraz odpowiadające im histogramy zostały

zaprezentowane na rysunku 7.1. Dla lepszej wizualizacji zostały one przesunięte względem osi x . Z pozoru wydawałoby się, że zaprezentowane histogramy posiadają rozkłady normalne, jednak w przypadku przeprowadzonych statystyk testowych na wybranym poziomie istotności $\alpha = 0.05$ hipoteza o normalności badanych rozkładów zostaje odrzucona dla 85% serii badanych testem Lillieforsa [99] oraz w 90% przypadków dla statystyk Andersona-Darlinga [100].



RYСУNEK 7.1: Aktywność mięśniowa dla przykładowego stanu opisywanego przez 16 elektrod. W celu lepszej wizualizacji surowych przebiegów zaprezentowano fragment pomiaru (0.1 sekundy) (a); histogramy prezentujące rozkłady amplitud zaprezentowanych przebiegów czasowych (b), źródło: [2]

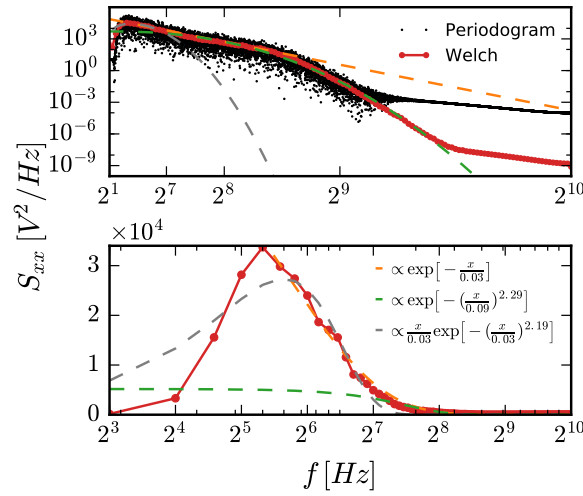
Na podstawie wyznaczonych dystrybucji prawdopodobieństwa została wyliczona wartość entropii Shannona H_x . Rozkład entropii wyliczony dla wszystkich analizowanych serii czasowych jest zaprezentowany na rysunku 7.2. Dodatkowo jasne krzywe prezentują wartości entropii w stanach przed i po operacji. Średnia wartość H_x dla analizowanych serii wynosi 0.960. Nie ma wyraźnej różnicy w rozkładach H_x dla stanów przed ($D1$) i po leczeniu operacyjnym ($D2, D3$).



RYСУNEK 7.2: Rozkład entropii Shannona H_x wyliczony dla wszystkich analizowanych sygnałów pEMG aktywności ZZO. Jasnoniebieskie krzywe obrazują rozkłady wyliczone indywidualnie w stanach przed i po operacji, źródło: [2]

7.1.2 Entropia spektralna

W przypadku entropii spektralnej H_f , etapem wstępnym jest charakterystyka częstotliwościowa sygnału oraz wyznaczenie widma mocy (ang. *Power Spectrum*, 4.17). Widmo mocy surowych sygnałów pEMG (wyliczone nieparametryczną techniką Welch) zostało przedstawione na rysunku 7.3. W obszarze niskich częstotliwości tzw. *slow dynamics*, $f < 2^7$ (szara linia przerywana) widmo mocy może być opisane przez rozciągniętą funkcję wykładniczą (ang. *stretched exponential function*) opartą o rozkład Weibulla $\propto (x/\lambda_1) \exp[-(x/\lambda_1)^{\beta_1}]$ dla średnich wartości parametrów: $\lambda_1 = 0.0316 \pm 0.0095$ i $\beta_1 = 1.5708 \pm 0.4988$.



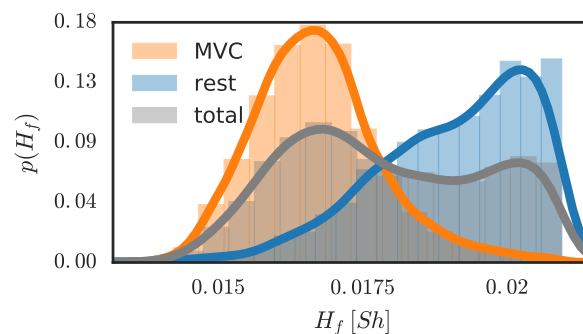
RYSUNEK 7.3: Przykładowe widmo mocy obliczone dla surowych danych pEMG, czarne kropki oznaczają periodogram. Czerwone kropki charakteryzują widmo mocy obliczone metodą Welch, źródło: [2]

Fragment pośredni ($50 < f < 200 \text{ Hz}$, pomarańczowa linia przerywana) został scharakteryzowany prostą zależnością wykładniczą $\propto \exp(-x/\lambda_2)$ dla $\lambda_2 = 0.0325 \pm 0.0105$. Dla zakresu średnich i wyższych częstotliwości tzw. *fast dynamics*, $f > 2^8$ (zielona linia przerywana), dynamika S_{xx} została ponownie oszacowana rozciągniętą funkcją wykładniczą $\propto \exp(-(x/\lambda_3)^{\beta_3})$ dla $\lambda_3 = 0.1109 \pm 0.0124$ i $\beta_3 = 2.6261 \pm 0.2037$. Średnia wartość entropii spektralnej wyliczonej dla wszystkich analizowanych serii oscyluje w granicach $\langle H_f \rangle = 0.0179 \pm 0.0017$.

Na rysunku 7.4 przedstawiono rozkłady wartości H_f wyliczone dla wszystkich analizowanych serii oraz te obliczane indywidualnie w różnych stanach napięcia mięśniowego ZZ0. Zarówno dla stanu skurczu jak i relaksacji obserwowany jest drastyczny spadek H_f w odniesieniu do miary informacyjnej jaką jest entropia Shannona. Dla przypadku

obejmującego zarówno stan skurczu jak i relaksacji (kolor szary) można zaobserwować bimodalny rozkład wartości entropii spektralnej, który ma swoje źródło w różnicach wartości H_f pomiędzy skurczem (kolor pomarańczowy) a stanem relaksacji mięśnia (kolor niebieski).

Średnie charakterystyki rozkładów zaprezentowanych na rysunku 7.4 zestawia tabela 7.1. W stanie spoczynkowym rozkład entropii spektralnej posiada podobny przebieg jak rozkład entropii Shannona i opisywany jest przez ujemną wartość skośności, w przeciwieństwie do stanu skurczu maksymalnego, którego charakter jest bardziej zbliżony do rozkładu normalnego. Większe wartości H_f w stanie spoczynkowym mięśnia częściowo uzasadnia koncepcja entropii jako miary różnorodności dostępnych stanów w systemie. Zmniejszenie tych stanów jest konsekwencją samego zjawiska skurczu mięśni. Podczas propagacji fali potencjału czynnościowego w funkcjonalnych jednostkach motorycznych dominuje określony kierunek procesu, co automatycznie pociąga za sobą zmniejszenie liczby możliwych stanów, które w danej chwili może wybrać system.



RYSUNEK 7.4: Rozkład entropii spektralnej $p(H_f)$ dla wszystkich analizowanych sygnałów (szary) oraz indywidualnie dla różnych stanów napięcia mięśniowego: MVC (pomarańczowy) i stanu spoczynkowego (niebieski), źródło: [2]

TABELA 7.1: Podstawowe statystyki rozkładów entropii widmowej w sygnałach pEMG. Wszystkie wartości są przedstawione z dokładnością do czterech cyfr znaczących.

	Stany razem (total)	Relaksacja (rest)	Skurcz (MVC)
średnia	0.0179	0.0190	0.0167
odchylenie std.	0.0017	0.0015	0.0011
skośność	-0.0894	-1.4040	0.2556
kutroza	-0.2013	4.3347	3.2969

7.1.3 Podsumowanie

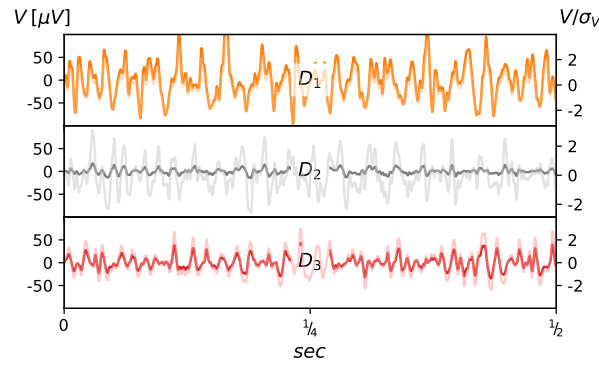
W tej sekcji scharakteryzowano średnie wartości standardowych miar entropii informacyjnej jakimi są oparta na dystrybucji prawdopodobieństwa entropia Shannona a także jej analog częstotliwościowy w postaci entropii spektralnej. Indywidualna analiza spektralna również dostarczyła cennych informacji na temat specyfiki sygnałów aktywności mięśniowej ZZO. Gęstość widma mocy dla wszystkich analizowanych serii jest relatywnie szeroka. Dla niższego zakresu częstotliwości (w okolicach $f = 50$ Hz) wartość widma mocy osiąga maksimum. Szerokie spektrum mocy, zidentyfikowane poniżej limitu Nyquista powinno skutkować względnie dużymi wartościami H_f , czego nie potwierdzają otrzymane wyniki. Efekt tak dużego spadku wartości entropii spektralnej w zestawieniu w wartością informacji Shannona można częściowo uzasadnić samym przebiegiem widma mocy. Mianowicie dominacją wąskopasmowego zakresu dla niższych częstotliwości oraz wykładniczym spadkiem mocy dla większych wartości f . Pomimo małych wartości zidentyfikowanej informacji, entropia spektralna w przeciwieństwie do estymatora Shannona stanowi bardziej skuteczny klasyfikator analizowanych stanów, przede wszystkim w kontekście rozróżnienia napięcia mięśniowego. Mniejsza zdolność do rozróżnienia stanów w przypadku entropii Shannona jest konsekwencją niewielkich różnic w rozkładach prawdopodobieństwa sygnałów pEMG charakteryzujących poszczególne przypadki. Ponadto rozkłady prawdopodobieństwa szacowane metodą histogramu gubią informację o zależnościach korelacyjnych w szeregach czasowych.

7.2 Entropia próby oraz Entropia multiskalowa

W celu dokładnego przeanalizowania informacji zawartej w sygnale posłużono się miarą entropii próby (ang. *Sample Entropy*), która poza własnościami statystycznymi serii bierze również pod uwagę dynamikę badanego procesu. Dodatkowo została przeprowadzona analiza multiskalowa, która tak jak w przypadku metod analizy fraktalnej wnika w szczególności nieregularności serii i pozwala przeanalizować w jaki sposób badana wielkość zmienia się na przestrzeni wielu skal czasowych. Zaprezentowane wyniki zostały opublikowane w pracy „Sample entropy of sEMG signals at different stages of rectal cancer treatment” [3].

W sekcji 7.1 skoncentrowano się na wartościach globalnych serii ze względu na wyliczone miary entropii, natomiast w niniejszym podrozdziale została przedstawiona dogłębna analiza entropii próbki, uwzględniająca podział na szereg czynników, tj. rodzaj prowadzonego leczenia, czas jaki upłynął od zabiegu operacyjnego oraz lokalizację pomiaru (głębokość w kanale odbytncy). Grupa badana została dokładnie scharakteryzowana w sekcji 6.2.

Przykład serii pomiarowych (dla jednego kanału) zarejestrowanych w trzech stanach: przed operacją i dwukrotnie po zabiegu został zaprezentowany na rysunku 7.5. Przedstawia on stan maksymalnego dobrowolnego skurczu mięśnia (MVC). Dla przypadku miesiąc po zabiegu operacyjnym D_2 można zaobserwować charakterystyczny spadek wartości amplitudy sygnału. Nie stanowi on jednak reguły dla reszty sygnałów poddanych analizie.

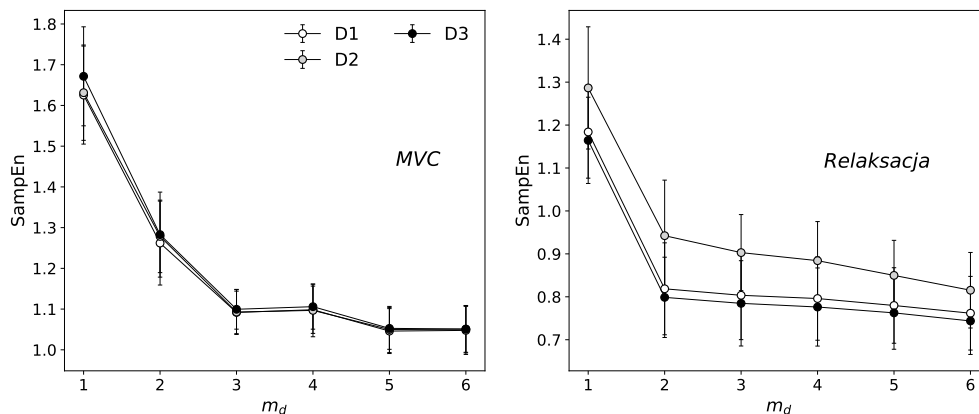


RYSUNEK 7.5: Przykładowe serie pEMG zarejestrowane przed zabiegiem operacyjnym D_1 (panel górny, pomarańczowy kolor) oraz dwukrotnie po operacji, D_2 (panel środkowy, kolor szary) i D_3 (panel dolny, kolor czerwony). Zaprozentowano surowe przebiegi (linie pełne) oraz sygnały znormalizowane $\hat{V} = V/\sigma_V$ (linie przezroczyste), gdzie σ oznacza odchylenie standardowe serii, źródło: [3]

7.2.1 Entropia próby

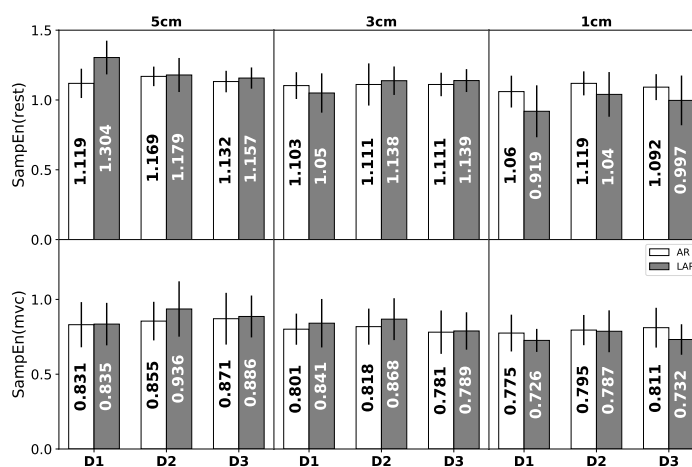
W celu prawidłowego oszacowania entropii próby konieczny jest wybór parametru wymiaru zanurzenia m_d oraz progu tolerancji r_E (opisanych w sekcji 4.4.1.2). Ten ostatni został ustalony na $r_E = 0.2\sigma$ jak sugerują standardy dla sygnałów fizjologicznych [84]. Na wykresie 7.6 przedstawiona jest stabilizacja funkcji $SampEn$ wraz ze wzrostem wymiaru zanurzenia m_d . W celu eliminacji potencjalnego efektu przeszacowania wartości $SampEn$ poprzez porównywanie segmentów zawierających punkty o porównywalnym

wkładzie do serii, innymi słowy aby uniknąć sytuacji w której 4 sąsiednie próbki o podobnym znaczeniu w serii zostały wybrane do utworzenia wzorca (*template vector*) ustalono wartość wymiaru zanurzenia na $m_d = 4$.



RYSUNEK 7.6: Entropia próbki w funkcji wymiaru zanurzenia. Na lewym panelu zaprezentowano stan maksymalnego dobrowolnego skurczu, natomiast wykres prawy przedstawia stan spoczynkowy ZZO. Wartości *SampEn* zaprezentowano jako średnie z 16 kanałów dla wybranego stanu przed zabiegiem operacyjnym D_1 , źródło: [3]

Wartości średnie entropii próbki wyznaczone indywidualnie dla stanu skurczu i relaksacji ZZO zaprezentowano na wykresie 7.7. Zostały one wyliczone jako średnie ze 160 sygnałów (indywidualnie w każdej z rozpatrywanych grup). Każdy słupek na wykresie reprezentuje średnią wraz z odchyleniem standardowym ze 160 sygnałów (16 kanałów x 10 przypadków w każdej grupie AR oraz LAR).

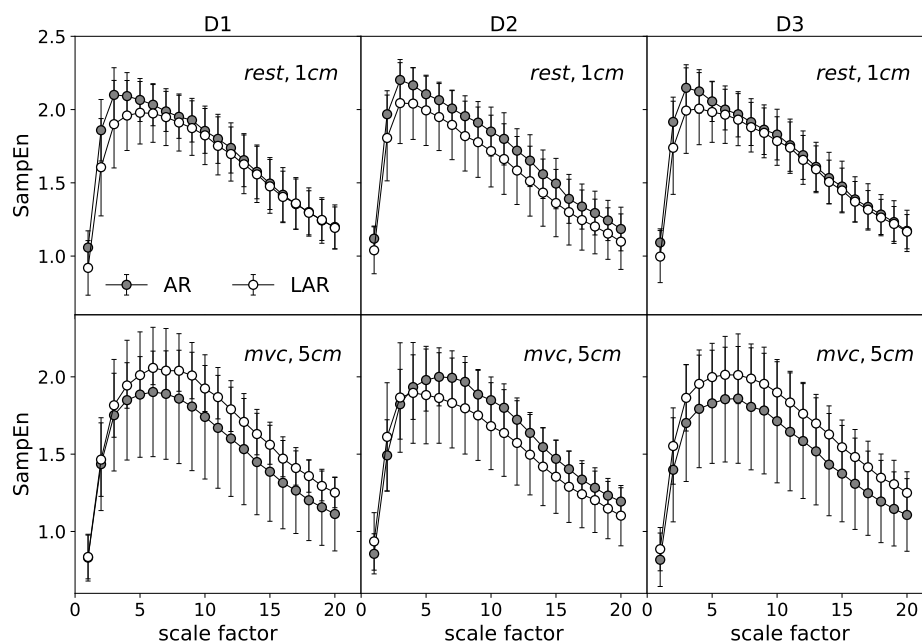


RYSUNEK 7.7: Średnie wartości entropii próby wyliczone dla pacjentów po zabiegu AR oraz LAR w różnych stanach leczenia oraz głębokości kanału odbytu. Górne wykresy przedstawiają odpowiednio różne głębokości w stanie relaksacji mięśnia. Panele poniżej przypisane są do maksymalnego dobrowolnego skurczu, źródło: [3]

Analogicznie jak w przypadku entropii spektralnej znacząco większe wartości *SampEn* uzyskano dla stanu spoczynkowego mięśnia. W porównaniu ze skurczem mięśnia, w trakcie którego proces staje się bardziej ukierunkowany, stan spoczynkowy charakteryzuje się większą liczbą możliwości do obsadzenia przez układ. Dla wszystkich porównywanych przypadków relaksacja-skurcz, na wszystkich rozważanych indywidualnie głębokościach w kanale odbytnicy (5cm–1cm) oraz poszczególnych etapów leczenia (*D1* – *D3*) nieparametryczny test Wilcozona wykazał obecność różnic istotnych statystycznie na wybranym poziomie istotności $\alpha = 0.05$. Dla większości analizowanych serii, zarówno dla stanu spoczynkowego mięśnia jak i MVC występuje spadek wartości *SampEn* wraz z głębokością w kanale odbytu. Efekt ten jest najbardziej widoczny dla porównania stanów na głębokości piątego i pierwszego centymetra zarejestrowanych w trakcie skurczu, gdzie znacząco niższe wartości entropii próby można zaobserwować dla pomiaru zarejestrowanego najbliżej powierzchni ZZO (1cm). Porównując wartości informacji zawartej w sygnale ze względu na rodzaj przeprowadzonego zabiegu, najbardziej widoczne różnice pomiędzy grupami AR i LAR występują również dla głębokości 1cm, jednak tutaj wyróżnionym stanem jest relaksacja mięśnia. W stanie spoczynkowym ZZO grupa pacjentów po zabiegu przedniej resekcji jest charakteryzowana większymi wartościami *SampEn* w zestawieniu z osobami po operacji LAR. Analogiczna, aczkolwiek mniej wyraźna tendencja jest widoczna w przypadku MVC.

7.2.2 Entropia Multiskalowa

Bardziej szczegółowy opis analizowanych przypadków uzyskano poprzez analizę entropii próby na przestrzeni wielu skal czasowych (ang. *Multiscale Entropy, MSE*). Wyniki zaprezentowane są w postaci krzywych MSE, czyli wartości *SampEn* wyznaczonych dla serii uzyskanych w procedurze *coarse-graining* (szczegółowo opisanej w sekcji 4.4.1.3). Każdy punkt krzywej odpowiada średniej ze 160 wartości *SampEn* (16 sygnałów dla 10 przypadków AR/LAR). Serie *coarse-grained* przypisane są wartościom skal z przedziału $\tau \in [1, 20]$. Przykładowe krzywe MSE, porównujące grupy AR i LAR zostały zaprezentowane na poszczególnych panelach wykresu 7.8. Górne panele charakteryzują stan relaksacji na głębokości 1cm, dolne natomiast maksymalny skurcz, zarejestrowany na 5cm w kanale odbytnicy. W obydwu przypadkach wyróżniającym się stanem jest miesiąc po zabiegu (*D2*) i inna charakterystyka krzywych dla stanów LAR *vs* AR. W przypadku relaksacji mięśniowej krzywe charakteryzujące stan *D2* różnicują grupy ze względu na

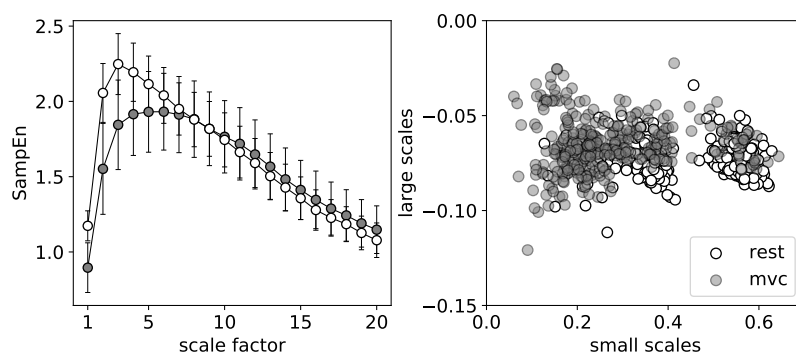


RYSUNEK 7.8: Średnie krzywe MSE wyliczone dla wybranych przypadków: porównanie grupy AR i LAR w poszczególnych etapach leczenia, źródło: [3]

rodzaj zastosowanej techniki chirurgicznej na pełnym przedziale skalowania, w przeciwieństwie do pozostałych przypadków ($D1-D3$). Właściwie można użyć sformułowania, że rok po operacji krzywe wracają do stanu początkowego. W stanie skurczu mięśnia różnice uwydatniają się jeszcze silniej, a dla $D2$ zmieniają zupełnie swój charakter. W przeciwieństwie do $D1 - D3$, miesiąc po zabiegu grupa pacjentów po przebytej niższej resekcji przedniej jest charakteryzowana mniejszymi wartościami $SampEn$ w stosunku do AR.

Ogólny kształt krzywych dla spoczynku i skurczu mięśnia posiada podobną charakterystykę. Szybki wzrost do pewnej wartości maksymalnej przy stosunkowo małym zakresie skalowania oraz monotoniczny spadek w przypadku większych wartości τ . Różnice pomiędzy krzywymi *rest-MVC* uwydatniają się przede wszystkim w zakresie małych skal, w pobliżu maksimum τ_{max} . W stanie relaksacji najwyższa wartość $SampEn$ jest obserwowana wokół $\tau_{max} = 3$, podczas gdy dla skurczu maksymalne krzywe MSE są przesunięte do wyższych wartości $\tau_{max} = 6$. Krzywe MSE, które charakteryzują stan skurczu posiadają również łagodniejszy przebieg wokół maksimum aniżeli w stanie spoczynkowym mięśnia.

Porównanie krzywych wyliczonych dla stanów relaksacji i skurczu zostało zaprezentowane na wykresie 7.9 (lewy panel). Dodatkowo na prawym wykresie została przedstawiona

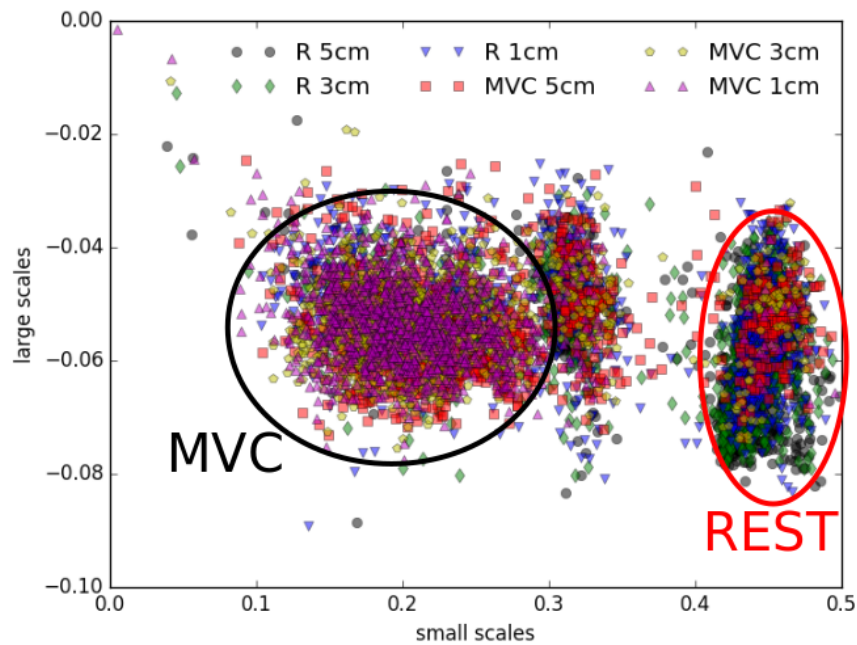


RYSUNEK 7.9: Średnie krzywe MSE wyliczone dla stanu spoczynkowego maksymalnego dobrowolnego skurczu (lewy panel) oraz ich punktowa reprezentacja (prawy panel), źródło: [3]

reprezentacja punktowa wyliczonych wartości $SampEn$. Każdy indywidualny punkt wykresu jest opisany przez współczynniki nachylenia krzywych w zakresie dużych i małych skal. Oś odciętych reprezentuje współczynniki nachylenia liniowego dopasowania krzywych MSE dla małych skal, tj. $s \in [1, \tau_{max}]$, natomiast oś rzędnych charakteryzuje współczynniki dla dużego zakresu skalowania $\tau > \tau_{max}$. W przeciwieństwie do stanu relaksacji, w przypadku MVC większość punktów agreguje w niższym obszarze małych skal.

W celu globalnej wizualizacji jak współczynniki nachylenia dystrybuują się w stanie relaksacji i skurczu mięśnia, przedstawiono sumaryczny wykres dla wszystkich 20 analizowanych przypadków, czyli łącznie 5760 serii czasowych (20 przypadków x 16 kanałów x 3 stany leczenia x 3 głębokości x 2 (relaks vs skurcz)) 7.10. Widać wyraźną separację punktów charakteryzujących krzywe dla stanu skurczu i relaksacji mięśnia. Ponadto widoczne są trzy wyraźne skupiska punktów dla których najsilniejsza agregacja uwidacznia się na głębokości 1cm w stanie MVC.

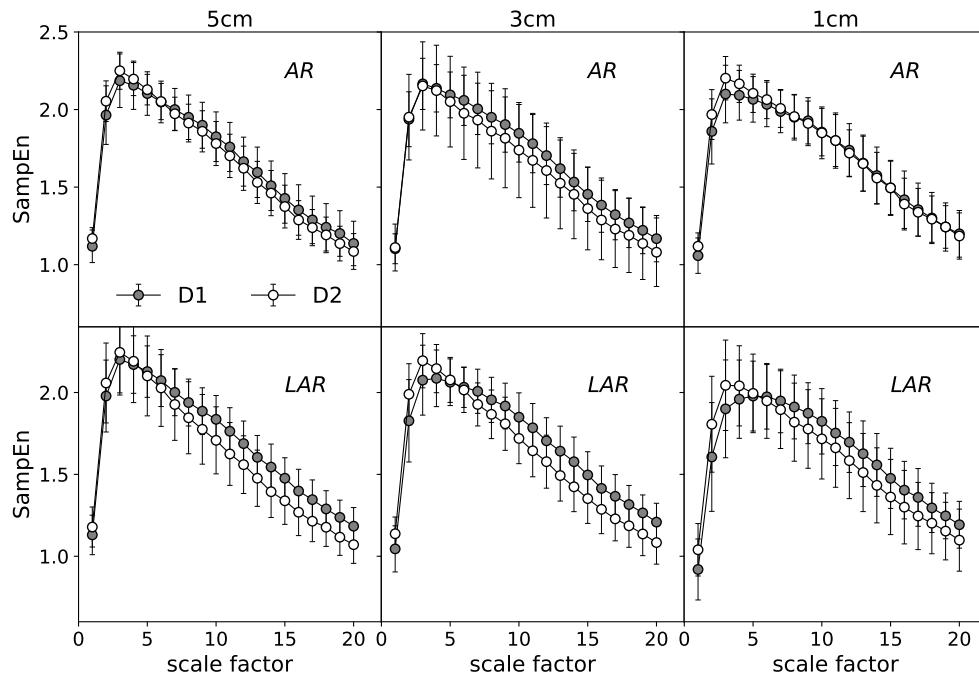
Ponieważ stan $D2$ dla relaksacji na głębokości 1 cm oraz stan MVC dla 5 cm wyróżniały się wartościami $SampEn$ różnicując grupy AR i LAR, postanowiono przeanalizować te specyficzne stany także ze względu na odpowiednie głębokości w kanale odbytu oraz porównanie etapów leczenia $D1 - D2$ indywidualnie w grupach AR i LAR. Wyniki dla stanu spoczynkowego oraz MVC zostały zaprezentowane odpowiednio na wykresach 7.11 oraz 7.12. Dla rozważanych wyników w grupie LAR (w przypadku fazy relaksacji mięśnia) stan zarejestrowany 1 miesiąc po zabiegu charakteryzowany jest przez niższe wartości $SampEn$ na przestrzeni wielu skal czasowych dla wszystkich rozpatrywanych



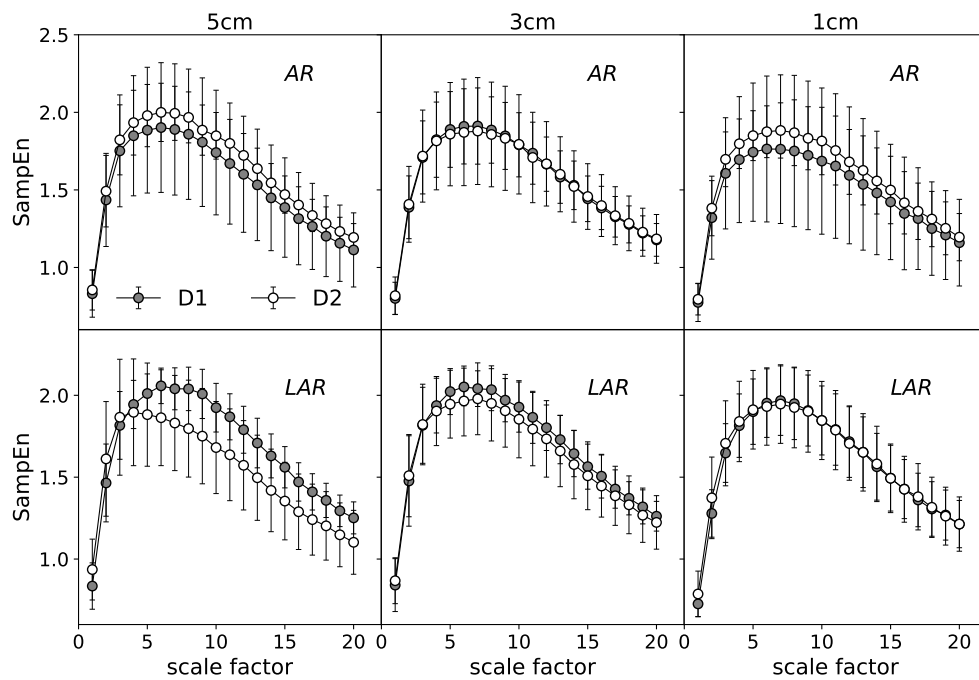
RYSUNEK 7.10: Reprezentacja punktowa krzywych MSE. Podział na stan skurczu i relaksacji mięśnia na odpowiednich głębokościach w kanale odbytu. Wyniki zaprezentowano dla wszystkich analizowanych sygnałów

etapów leczenia. W grupie AR jedynie krzywe opisujące aktywność na głębokości 3 cm w kanale odbytu charakteryzuje się taką tendencją. Może to stanowić silny argument do hipotezy o większym wpływie zabiegu LAR na zmiany aktywności pooperacyjnej ZZO.

W przypadku fazy skurczu największe różnice pomiędzy stanami *D1-D2* występują również w grupie LAR na głębokości 5cm, gdzie wartości *SampEn* są wyraźnie niższe w fazie pooperacyjnej.



RYSUNEK 7.11: Średnie krzywe MSE otrzymane w stanie relaksacji ZZO: porównanie stanów $D1 - D2$ indywidualnie w grupach AR i LAR, źródło: [3]



RYSUNEK 7.12: Średnie krzywe MSE otrzymane w stanie skurczu ZZO: porównanie stanów $D1 - D2$ indywidualnie w grupach AR i LAR, źródło: [3]

7.2.3 Analiza statystyczna

Na wybranym poziomie istotności $\alpha = 0.05$ wyliczona formuła Shapiro-Wilka nie dała wystarczających podstaw do przyjęcia hipotezy o normalności rozkładów dla większości analizowanych serii, dlatego w celu porównania istotności statystycznej wyliczonego parametru *SampEn* w poszczególnych grupach posłużono się statystykami nieparametrycznymi. Wyniki testu U Manna-Whitneya porównującego wartości *SampEn* pomiędzy grupami AR i LAR wyliczone dla poszczególnych stanów leczenia oraz głębokości w kanale odbytu zostały przedstawione w tabeli 7.2. Statystycznie istotne różnice pomiędzy wartościami *SampEn* w grupach AR i LAR wyliczone dla poziomu istotności $\alpha = 0.05$ zostały zidentyfikowane dla wszystkich rozpatrywanych etapów leczenia na głębokościach 5 i 1 cm. W przypadku wartości entropii multiskalowej porównywano wartości średnie ze wszystkich przedziałów skalowania. Dla stanu skurczu mięśnia różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami LAR i AR występują dla wszystkich analizowanych grup.

TABELA 7.2: Porównanie grup AR i LAR: wartości p dla nieparametrycznych statystyk U Manna-Whitneya dla parametru *SampEn* na poszczególnych głębokościach w kanale odbytu 5cm – 1cm oraz indywidualnych stadiach leczenia D1 – D3, źródło: [3]

rest	<i>SampEn</i>			<i>MSE</i> (all scales)		
	5	3	1	5	3	1
<i>D1</i>	0.050	0.001	0.000	0.027	0.579	0.000
<i>D2</i>	0.004	0.062	0.000	0.007	0.181	0.000
<i>D3</i>	0.000	0.001	0.000	0.901	0.245	0.000
MVC	5	3	1	5	3	1
<i>D1</i>	0.602	0.228	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>D2</i>	0.000	0.004	0.464	0.000	0.000	0.000
<i>D3</i>	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

Dodatkowo zbadane zostały różnice pomiędzy wartościami *SampEn* w poszczególnych stanach *D1* – *D3*, na odpowiednich głębokościach kanału odbytu. Porównanie wykonano z użyciem statystyki Anova Friedmana (nieparametrycznego odpowiednika jednoczynnikowej analizy wariancji dla powtarzalnych pomiarów). Analogiczny zestaw wyników otrzymano dla odwrotnej konfiguracji, czyli porównania dokonanego pomiędzy wartościami *SampEn* reprezentującymi poszczególne głębokości (5cm–1cm) dla odpowiednich etapów leczenia. W tabelach zaprezentowano odpowiednio: wartości statystyk Anova

χ^2 , współczynniki Kendalla oraz wartości p. Za wyjątkiem jednego stanu (porównania głębokości przed leczeniem operacyjnym w stanie spoczynkowym mięśnia), wykazano istotność statystyczną różnic dla wszystkich porównywanych przypadków ze względu na średnie wartości *SampEn* liczone z całego zakresu rozpatrywanych skal.

TABELA 7.3: Porównanie stanów leczenia na poszczególnych głębokościach kanału odbytu. Pełna statystyka Anova Friedmana dla parametrów *SampEn* liczonych jako średnie wartości z serii o różnych współczynnikach skalowania, źródło: [3]

rest	<i>AR</i>			<i>LAR</i>		
	5	3	1	5	3	1
Anova χ^2	57.07	106.64	86.14	413.45	384.08	43.51
Wsp. Kendalla	0.009	0.017	0.014	0.065	0.060	0.007
wartość p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
MVC	5	3	1	5	3	1
Anova χ^2	110.17	55.77	261.24	517.23	302.40	55.61
Wsp. Kendalla	0.017	0.009	0.408	0.081	0.047	0.009
wartość p	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

TABELA 7.4: Porównanie wartości *SampEn* wyliczonych na różnych głębokościach w kanale odbytu porównywane w poszczególnych stadiach leczenia. Pełna statystyka Anova Friedmana dla parametrów *SampEn* liczonych jako średnie wartości z serii o różnych współczynnikach skalowania, źródło: [3]

rest	<i>AR</i>			<i>LAR</i>		
	<i>D1</i>	<i>D2</i>	<i>D3</i>	<i>D1</i>	<i>D2</i>	<i>D3</i>
Anova χ^2	24.05	173.95	8.612	110.88	2.974	28.67
Wsp. Kendalla	0.004	0.027	0.001	0.017	0.46E-3	0.004
wartość p	0.000	0.000	0.013	0.000	0.226	0.000
MVC	5	3	1	5	3	1
Anova χ^2	0.645	96.11	294.97	350.50	351.96	447.34
Wsp. Kendalla	0.1E-3	0.015	0.046	0.055	0.055	0.070
wartość p	0.724	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

7.3 Podsumowanie

W celu zbadania zmienności informacji sygnałów pEMG ze względu na rodzaj przeprowadzonego zabiegu operacyjnego, a także porównanie sygnałów zarejestrowanych w

różnych okresach pooperacyjnych zastosowano miarę entropii próby. Analizę rozszerzono o badanie parametru *SampEn* na przestrzeni różnych skal czasowych w postaci krzywych MSE. Ze względu na parametr *SampEn* wykazano obecność statystycznie istotnych różnic zarówno porównując różne typy leczenia operacyjnego (AR vs LAR) jak i poszczególne etapy leczenia ($D1-D3$) a także głębokości w kanale odbytnicy (5cm-1cm). Zdecydowanie najwięcej informacji dostarcza analiza wielkoskalowa. Poprzez interpretację krzywych MSE wyróżniono stany które najbardziej różnicowały grupę pacjentów ze względu na rodzaj przeprowadzonego zabiegu. Do takich stanów można zaliczyć głębokość 5cm w kanale odbytnicy w trakcie maksymalnego dobrowolnego skurczu oraz 1cm w stanie spoczynkowym mięśnia, gdzie miesiąc po zabiegu operacyjnym zmienia się charakterystyka porównywanych krzywych w kontekście zestawienia grup AR vs LAR.

Otrzymane wyniki są zgodne z obserwacjami klinicznymi. Zespół LARS (1.3) wykazuje największe nasilenie miesiąc po zabiegu operacyjnym [101, 102]. Uzasadnienie dotyczy także wartości głębokości pomiarowej, ponieważ kiedy zwieracz jest w warunkach spoczynkowych, odległość pomiędzy źródłem a elektrodą jest najmniejsza dla głębokości 1cm i sygnał dla tej specyficznej głębokości jest najsilniejszy. W warunkach skurczu amplituda sygnału wzrasta a wraz z nią rośnie także prawdopodobieństwo, że sygnał z głębszych części kanału odbytnicy będzie wystarczający do obserwacji potencjalnych zmian w aktywności ZZO. Co bardzo istotne, w tych konkretnych stanach zaobserwowano, że informacja zawarta w sygnale po roku rekonwalescencji wraca do stanu podstawowego ($D1$). Tę obserwację również potwierdza praktyka kliniczna, ponieważ wśród pacjentów u których wraca prawidłowa funkcja zwieracza, okres rekonwalescencji trwa około 12 miesięcy i prawdopodobieństwo późniejszej poprawy jest bardzo niewielkie [103, 104].

Dane pozyskane miesiąc po operacji wykazują również niższe wartości *SampEn* w zakresie dużych skal w grupie pacjentów po przebytych zabiegu LAR, co może wskazywać na większy wpływ efektów pooperacyjnych dla tej konkretnej grupy pacjentów. Dodatkowo powyższą hipotezę wzmacnia indywidualne porównanie stanów $D1-D2$ w grupach AR-LAR. Na głębokości 5cm w stanie MVC (7.12) widać wyraźne obniżenie wartości *SampEn* miesiąc po zabiegu operacyjnym. Grupa LAR wykazuje większe zróżnicowanie pomiędzy stanami $D1$ i $D2$, zarówno w trakcie skurczu jak i relaksacji mięśnia. Może to wskazywać na inny stopień powikłań dla układu nerwowo-mięśniowego po zabiegu niższej resekcji przedniej w porównaniu z przebytą AR.

Rozdział 8

Dyskusja

W niniejszej rozprawie doktorskiej przeprowadzono gruntowną analizę własności nieliniowych sygnałów elektromiografii powierzchniowej rejestrowanych w trakcie leczenia raka jelita grubego. Przedmiotem analizy była aktywność mięśniowa zwieracza zewnętrznego odbytu narażonego na możliwe powikłania po operacji usunięcia guza oraz niekorzystny wpływ innych czynników związanych z leczeniem, w tym m.in. terapii radiacyjnej.

W części poświęconej własnościom badanych serii scharakteryzowano podstawowe cechy sygnału, tj. stacjonarność, którą zidentyfikowano z użyciem odpowiednich statystyk dla wszystkich analizowanych przypadków. Następnie, w celu oceny nieliniowego charakteru danych wykazano różnicę pomiędzy wartościami wykładników Lapunowa wyliczonych dla liniowych danych zastępczych (uzyskanych metodą AAFT) oraz oryginalnych sygnałów, co stanowi silną przesłankę do hipotezy o nieliniowym charakterze badanych serii zarówno dla stanu skurczu jak i relaksacji mięśnia. Ciekawą obserwację stanowiła także większa różnica w wartościach wykładnika Lapunowa ($|\lambda_i^{zast.} - \lambda_i^{oryg.}|$) uzyskana dla stanu spoczynkowego mięśnia. W tym stanie dynamika sygnału pEMG zdecydowanie bardziej odstaaje od możliwych charakterystyk liniowych.

Analiza MFDFA wykazała multifraktałny charakter serii dla przedziału małych skal czasowych. Pomimo niewielkich różnic pomiędzy wartościami parametrów widmowych dla poszczególnych stanów leczenia, wykazano istotność statystyczną tych różnic dla parametru szerokości spektralnej oraz maksimum widma multifraktałnego na poziomie porównania poszczególnych etapów leczenia $D1 - D4$. Dodatkowo przeprowadzono zmodyfikowaną analizę szacowania lokalnego trendu, która jest bardzo ważnym etapem

techniki MF DFA, mającym znaczny wpływ na otrzymane rezultaty. W oparciu o empiryczną analizę modów wykazano różnicę pomiędzy wartościami parametrów widmowych wyliczonych z użyciem standardowej techniki MF DFA oraz zmodyfikowanej metody w postaci EMD-based DFA.

Najważniejszym rezultatem badania natury multifraktalnej aktywności mięśniowej ZZO był zaobserwowany spadek złożoności serii pEMG, mierzony szerokością widma multifraktalnego dla stanu 1 miesiąc po operacji ($D2$) i ponowny wzrost tego parametru po roku rekonwalescencji. Mniejsze wartości Δ oraz $\Delta_{1/2}$ dla tego konkretnego stadium leczenia sugerują utratę pewnych nieliniowych własności serii, co może sugerować największy wpływ powikłań pooperacyjnych na aktywność ZZO w tym konkretnym stadium. Ponowny wzrost parametru po roku rekonwalescencji posiada umocowanie w obserwacjach klinicznych, które wskazują na poprawę czynności ZZO na tym etapie leczenia. Otrzymane wyniki dowodzą także pośrednio skuteczności powierzchniowej elektromiografii jako techniki pozwalającej na ocenę czynności zwieracza odbytnicy podczas określania możliwych nieprawidłowości w aktywności mięśniowej po operacji usunięcia guza (CRC).

Najwięcej cennych informacji o naturze analizowanych sygnałów, a także różnic w obrębie porównywanych stanów leczenia dostarczyła analiza oparta na zastosowaniu Teorii Informacji. W pierwszym etapie kalkulacji z użyciem podstawowych technik tj. entropii Shannona oraz entropii spektralnej scharakteryzowano globalnie informacje zawarte w sygnałach. Technika, która okazała się lepszym klasyfikatorem dla porównywanych stanów napięcia mięśniowego (relaksacja vs skurcz) ZZO była oparta na widmie częstotliwości entropia spektralna.

Zdecydowanie skuteczniejszą analizę udało się uzyskać z użyciem metod uwzględniających dynamikę badanego procesu, w tym Entropii Próby (*SampEn*) a także jej rozszerzeniu na wiele skal czasowych w postaci Wieloskalowej Entropii Próby. W przypadku tych metod przeanalizowano sygnały na wszystkich rejestrowanych głębokościach w kanale odbytnicy. Dodatkowo został dokonany podział uwzględniający rodzaj przebytej operacji w celu weryfikacji czy rodzaj przebytego zabiegu miał wpływ na uzyskane rezultaty. W oparciu o otrzymane wyniki udało się zidentyfikować stany dla których różnica w wartościach entropii próby była największa ze względu na etap leczenia a także rodzaj

przebitego zabiegu. Analogicznie do wyników uzyskanych metodą analizy multifraktalnej wyróżnionym stanem leczenia okazał się tutaj etap bezpośrednio po operacji *D2* (na wybranych głębokościach w kanale odbytnicy), dla którego zidentyfikowano największe zmiany w wartościach *SampEn* na przestrzeni wielu skal czasowych. Przebieg krzywych MSE również wskazuje pewną analogię do rezultatów MF DFA. Mianowicie najwięcej informacji sygnał zawiera dla przedziału małych skal czasowych.

Pewna różnica w interpretacji wyników MF DFA oraz metod teorii informacji dotyczy porównania stanów relaksacja-skurcz. W przypadku technik opartych na badaniu informacji w sygnale stan relaksacji mięśnia wykazuje większą złożoność. Innymi słowy cechują go dużo wyższe wartości entropii, zarówno w przypadku standardowej miary entropii spektralnej jak i bardziej czulej na nieliniowy charakter układu - entropii próby. Efekt ten ma dość oczywiste uzasadnienie. W fazie spoczynkowej mięśnia istnieje większa liczba możliwych stanów do obsadzenia, w przeciwieństwie do etapu skurczu, gdzie proces staje się ukierunkowany i liczba stanów jakie może przyjąć układ się zmniejsza. Większy stopień „złożoności” serii spoczynkowej wykazała także wyższa wartość wykładnika Lapunowa zaobserwowana w stanie relaksacji. Ponadto w stanie spoczynkowym zanotowano większe różnice w wartościach eksponenty Lapunowa wyliczonych dla serii danych zastępczych i oryginalnego sygnału.

Analiza multifraktalna przyniosła w pewnym sensie odwrotny przekaz. Większe wartości szerokości spektralnej związane są z fazą skurczu mięśnia, co może mieć jednak bezpośrednie przełożenie na bardziej zróżnicowany charakter fluktuacji serii dla przypadków MVC. Pozwala to na sformułowanie pewnej „odważnej” hipotezy, o lepszej skuteczności metod opartych na teorii informacji w zastosowaniu do złożonej struktury sygnału pEMG.

Niemniej jednak największą przeszkodą w globalnej charakterystyce parametrów metod bazujących na ocenie stopnia złożoności serii jest zmienność międzyosobnicza wśród analizowanej grupy pacjentów, podyktowana przede wszystkim brakiem grup równolicznych ze względu na wiek czy płeć. Co jest szczególnie warte podkreślenia w przypadku elektrycznej aktywności mięśnia zwieracza odbytu nie jest to jedyne niekorzystne ograniczenie. Skomplikowana natura unerwienia mięśnia ZZO powoduje, że dystrybucja stref unerwienia w populacji jest typowo losowa i występuje wysokie zróżnicowanie w zmierzonych aktywnościach mięśniowych w obrębie jednego analizowanego przypadku. Nie

można bowiem ustalić wzorca przebiegających stref unerwienia w grupie badanej, co ma bezpośrednie odzwierciedlenie w dużej zmienności wartości otrzymywanych parametrów w obrębie jednego pomiaru (16 kanałów na określonej głębokości w kanale odbytnicy).

Dalsze badania powinny się koncentrować się na dokładnej charakterystyce sygnałów w kontekście rozmieszczenia stref unerwienia. Warto też przeanalizować czy bezpośrednie sąsiedztwo strefy unerwienia wpływa np. na złożoność analizowanych sygnałów. Z uwagi na duże różnice intra- oraz interpersonalne dla badanej aktywności ZZO warto także wyjść poza opis statystyczny wyliczonych charakterystyk nieliniowych, gdzie pewna część informacji o układzie pozostaje utracona w wyniku procedury uśredniania i potraktować cały mięsień jako przedmiot analizy. Techniki oparte na analizie zmiany informacji w układzie, w tym np. transfer entropii w obrębie sąsiadujących kanałów mogłyby wykazać dużą skuteczność w tym zakresie. Taka analiza byłaby jednak szczególnie utrudniona dla grupy pacjentów rozpatrywanej w tej pracy. W celu oszacowania prawidłowych charakterystyk stref unerwienia jak również dla oceny zależności pomiędzy odpowiednimi sygnałami w obrębie jednego pomiaru aktywności ZZO warunkiem koniecznym do wyciągnięcia poprawnych wniosków wydaje się być przede wszystkim równoległa analiza dla grupy kontrolnej zdrowych pacjentów.

Celem niniejszej rozprawy była głównie analiza pre-post i ocena pooperacyjnych zmian w aktywności mięśniowej ZZO. Z tego powodu odniesienie do danych referencyjnych nie miało tutaj tak dużego wpływu na ogólne wnioski. Zdecydowanie inaczej byłoby w przypadku próby konstruowania hipotez na temat natury samego mięśnia, jego układu unerwiającego oraz zależności pomiędzy zmierzonymi sygnałami. Przeprowadzone w tej pracy obliczenia stanowią mocną bazę teoretyczną do dalszego badania nieliniowych własności aktywności mięśniowej ZZO, które do tej pory nie były przedmiotem wcześniejszych badań, zarówno w rozpatrywanym aspekcie klinicznym raka jelita grubego jak i w odniesieniu do ogólnych charakterystyk złożoności szeregów czasowych powierzchniowej elektromiografii dla tej specyficznej grupy mięśniowej.

Dodatek A

Spis publikacji

1. „The distribution of information for sEMG signals in the rectal cancer treatment process”, P. Trybek, M. Nowakowski, J. Salowka and L. Machura ref: BioSystems 176, 13 (2019)
2. „Upper extremity surface electromyography signal changes after laparoscopic training”, M. Nowakowski, P. Trybek, M. Rubinkiewicz, T. Cegielnny, M. Romaniszyn, M. Pędziwiatr, L. Machura ref: Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques 13.4 (2018): 485
3. „Sample entropy of sEMG signals at different stages of rectal cancer treatment”, P. Trybek, M. Nowakowski, J. Salowka, J. Spiechowicz, L. Machura ref: Entropy 20, 863 (2018)
4. „Multifractal characteristics of external anal sphincter based on sEMG signals”, P. Trybek, M. Nowakowski and L. Machura ref: Med Eng Phys 55, 9 (2018)
5. „Mechanosensitivity of the BK channels in human glioblastoma cells - kinetics and dynamical complexity”, A. Wawrzekiewicz-Jalowiecka, P. Trybek, L. Machura, B. Dworakowska, Z. J. Grzywna ref: J Membrane Biol, 1-13 (2018)
6. „Sensitivity and specificity of multichannel surface electromyography in diagnosing fecal incontinence”, M. Nowakowski, K. A. Tomaszewski, P. Trybek, L. Machura, R. M. Herman ref: Folia Med Cracov. LVII 1, 29 (2017)

7. „Correlation based analysis of sEMG signals during complex muscle activity. Feasibility study of new methodology.”, M. Nowakowski, P. Trybek and L. Machura ref: Folia Med Cracov. LVII 2, 41 (2017)
8. „Evaluation of the training objectives with surface electromyography”, P. Trybek, M. Nowakowski and L. Machura ref: Bio-Algorithms and Med-Systems 12, 25 (2016)

Dodatek B

Spis konferencji

1. XXXVIII International Conference of Theoretical Physics Correlations & Coherence at Different scales, 05-10 September 2014, Ustroń, Poland, *Multifractal properties of the electrophysiological time series*
2. 27 Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics. Fundamentals, soft matter and biocomplexity (September 22-26, Zakopane 2014), *Multifractal analysis of sEMG signal of the complex muscle activity*
3. International Conference MCSB, Cybernetic Modeling of Biological System, 14-15, May, Kraków 2015, *The multifractal analysis of the kinesiological surface electromyography signals*
4. 28th Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics, 14-17 September 2015, Kraków, *Application of Multifractal Detrended Fluctuation Analysis in biomedical signals*
5. 40-th International Conference on Theoretical Physics, 5-9 September 2016, Ustron, *Electrophysiological time series analysis using a modified algorithm of detrended fluctuation analysis based on empirical mode decomposition*
6. 29-th Marian Smoluchowski Symposium on Statistical Physics, Zakopane, 12-16 September 2016, *Multifractal analysis based on empirical mode decomposition applied to electrophysiological signals*
7. 8 International Workshop on Biosignal Interpretation, Osaka, Japan, 1-3 November 2016, *Multifractal characteristics of external anal sphincter based on sEMG signal*

8. IX Interdisciplinary Scientific Conference Tygiel, 18-19 March 2017, Lublin, *Multifractal characteristics of the surface electromyography signal*
9. Intel Code Modernization Workshop, 29-30 May 2017, Poznan, *Nonlinear analysis of electrophysiological signals*
10. 44 Congress of Polish Physicists 11-15 September 2017, Wrocław, *Nonlinear signal analysis surface electromyography*
11. 30-th Marian Smoluchowski Symposium, 3-8 September 2017, Kraków, *Entropy-based analysis of the surface electromyography signals*
12. School of information transmission in Biological System, Bedlewo, 5-9 March 2018, *Evolution of Information within sEMG signals in the process of bowel cancer treatment*
13. Cardiology Meets Physics and Mathematics-Electrophysiology: Basic and Applied, 1-3 March 2018, Zakopane, *Entropy-based approach to classification the surface electromyographic signals*
14. 31-th Smoluchowski Symposium on Statistical Physics, Zakopane 3-9.09.2018: *Multifractals characteristics of BK channels in human glioblastoma cells*
15. 42 International Conference of Theoretical Physics, Correlation and Coherence at Different Scales, Ustroń, 10-14.09.2018, *Multifractals characteristics of BK channels in human glioblastoma cells*
16. Cardiology Meets Physics and Mathematics: 6-9 March 2019, Zakopane, *Multifractal characteristics of BK channels in human glioblastoma cells*

Bibliografia

- [1] Paulina Trybek, Michal Nowakowski, and Lukasz Machura. Multifractal characteristics of external anal sphincter based on semg signals. *Medical engineering & physics*, 55:9–15, 2018.
- [2] Paulina Trybek, Michal Nowakowski, Jerzy Salowka, and Lukasz Machura. The distribution of information for semg signals in the rectal cancer treatment process. *Biosystems*, 176:13–16, 2019.
- [3] Paulina Trybek, Michal Nowakowski, Jerzy Salowka, Jakub Spiechowicz, and Lukasz Machura. Sample entropy of semg signals at different stages of rectal cancer treatment. *Entropy*, 20(11):863, 2018.
- [4] John L Semmlow. *Biosignal and medical image processing*. CRC press, 2008.
- [5] Andrzej Pilawski. *Podstawy biofizyki: podręcznik dla studentów medycyny*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, 1985.
- [6] Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544, 1952.
- [7] Feliks Jaroszyk. *Biofizyka: podręcznik dla studentów*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2001.
- [8] Michał Nowakowski. *Ocena unerwienia zwieraczy odbytu za pomocą wielokanałowej elektromiografii powierzchniowej w aspekcie etiologii nietrzymania stolca*. PhD thesis, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2007.
- [9] Peter Konrad. The abc of emg. *A practical introduction to kinesiological electromyography*, 1(2005):30–35, 2005.

- [10] Jacek Danowski. *Biologia-repetytorium dla kandydatów na akademie medyczne*. RSW” Prasa-Książka-Ruch” Młodzieżowa Agencja Wydawnicza, 1986.
- [11] Elwood Henneman and Lorne M Mendell. Functional organization of motoneuron pool and its inputs. *Comprehensive Physiology*, pages 423–507, 2011.
- [12] Waldemar Lewiński. Anatomia i fizjologia człowieka. *Rumia: Wydawnictwo Pedagogiczne „Operon*, pages 25–25, 1996.
- [13] Maria Niewiadomska. Współczesne osiągnięcia i kierunki rozwoju badań elektromiograficzno-neurograficznych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 6(1):46–49, 2010.
- [14] G Sobota. Elektromiografia i jej zastosowanie w zaburzeniach aparatu żucia. *Twój Przegląd Stomatologiczny*, 6:57–61, 2012.
- [15] Jasper R Daube and Devon I Rubin. Needle electromyography. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 39(2): 244–270, 2009.
- [16] D Farina and R Merletti. Effect of electrode shape on spectral features of surface detected motor unit action potentials. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 26(1-2):63–66, 2001.
- [17] K Roeleveld, DF Stegeman, HM Vingerhoets, and A van Oosterom. Motor unit potential contribution to surface electromyography. *Acta Physiologica Scandinavica*, 160(2):175–183, 1997.
- [18] K Roeleveld, DF Stegeman, HM Vingerhoets, and MJ Zwarts. How inter-electrode distance and motor unit depth influence surface potentials. *SENIAM*, 5:55–59, 1997.
- [19] Tadashi Masuda, Hisao Miyano, and Tsugutake Sadoyama. The position of innervation zones in the biceps brachii investigated by surface electromyography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, (1):36–42, 1985.
- [20] Freddie Bray, Ahmedin Jemal, Nathan Grey, Jacques Ferlay, and David Forman. Global cancer transitions according to the human development index (2008–2030): a population-based study. *The lancet oncology*, 13(8):790–801, 2012.

- [21] Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, and Freddie Bray. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *International journal of cancer*, 136(5):E359–E386, 2015.
- [22] Melina Arnold, Mónica S Sierra, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, and Freddie Bray. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4):683–691, 2017.
- [23] Timothy J Ridolfi, Nicholas Berger, and Kirk A Ludwig. Low anterior resection syndrome: current management and future directions. *Clinics in colon and rectal surgery*, 29(03):239–245, 2016.
- [24] Therese Juul, Madelene Ahlberg, Sebastiano Biondo, Eloy Espin, Luis Miguel Jimenez, Klaus E Matzel, Gabriella Jansson Palmer, Anna Sauermann, Loris Trenti, Wei Zhang, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 57(5):585–591, 2014.
- [25] Max Wunderlich and Michael Swash. The overlapping innervation of the two sides of the external anal sphincter by the pudendal nerves. *Journal of the neurological sciences*, 59(1):97–109, 1983.
- [26] Annika López, Bengt Yngve Nilsson, Anders Mellgren, Jan Zetterström, and Bo Holmström. Electromyography of the external anal sphincter. *Diseases of the colon & rectum*, 42(4):482–485, 1999.
- [27] Corrado Cescon, Andrea Bottin, Xose Luis Fernandez Fraga, Fernando Azpiroz, and Roberto Merletti. Detection of individual motor units of the puborectalis muscle by non-invasive emg electrode arrays. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 18(3):382–389, 2008.
- [28] Corrado Cescon, Luca Mesin, Michal Nowakowski, and Roberto Merletti. Geometry assessment of anal sphincter muscle based on monopolar multichannel surface emg signals. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 21(2):394–401, 2011.
- [29] Luca Mesin, Marco Gazzoni, and Roberto Merletti. Automatic localisation of innervation zones: a simulation study of the external anal sphincter. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 19(6):e413–e421, 2009.

- [30] H Hinninghofen, B Wietek, and P Enck. Asymmetry of anal sphincter innervation is related to gender, incontinence, and childbirth. *Neurogastroenterology & Motility*, 15(5), 2003.
- [31] R Merletti. Applications in proctology and obstetrics. *Surface Electromyography: Physiology, Engineering, and Applications*, pages 392–407, 2016.
- [32] Andrew A Marino and Clifton Frilot. Nonlinearity in biological systems: How can physics help? In *Energy And Information Transfer In Biological Systems: How Physics Could Enrich Biological Understanding*, pages 245–263. World Scientific, 2003.
- [33] Kayvan Najarian and Robert Splinter. *Biomedical signal and image processing*. CRC press, 2005.
- [34] Edward N Lorenz. Deterministic nonperiodic flow. *Journal of the atmospheric sciences*, 20(2):130–141, 1963.
- [35] Arunachalam Kumar and BM Hegde. Chaos theory: impact on and applications in medicine. *work*, 2:93–99, 2012.
- [36] P Van Leeuwen and H Bettermann. The status of nonlinear dynamics in the analysis of heart rate variability. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 11(3):127–130, 2000.
- [37] Arno Steinacher, Declan G Bates, Ozgur E Akman, and Orkun S Soyer. Nonlinear dynamics in gene regulation promote robustness and evolvability of gene expression levels. *PloS one*, 11(4):e0153295, 2016.
- [38] John S Lowengrub, Hermann B Frieboes, Fang Jin, Yao-Li Chuang, Xiaolong Li, Paul Macklin, Steven M Wise, and Vittorio Cristini. Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours. *Nonlinearity*, 23(1):R1, 2009.
- [39] Agata Wawrzekiewicz-Jałowicka, Paulina Trybek, Łukasz Machura, Beata Dworakowska, and Zbigniew J Grzywna. Mechanosensitivity of the bk channels in human glioblastoma cells: Kinetics and dynamical complexity. *The Journal of membrane biology*, 251(5-6):667–679, 2018.
- [40] Pavitra Padmanabhan and Sadasivan Puthusserypady. Nonlinear analysis of emg signals-a chaotic approach. In *The 26th Annual International Conference of the*

- IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 1, pages 608–611. IEEE, 2004.
- [41] Danuta Makowiec, Stanisaw Kryszewski, Joanna Wdowczyk-Szulc, Marta Zarczynska-Buchowiecka, Marcin Gruchal, and Andrzej Rynkiewicz. Multifractal age? multifractal analysis of cardiac interbeat intervals in assessing of healthy aging. *arXiv preprint arXiv:1301.1019*, 2013.
- [42] N Hotta, K Otsuka, S Murakami, G Yamanaka, Y Kubo, O Matsuoka, T Yamanaka, M Shinagawa, S Nunoda, Y Nishimura, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality in elderly community-dwelling people—longitudinal investigation for the longevity and aging in hokkaido county (lilac) study. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 59:S45–S48, 2005.
- [43] James Gleick. *Chaos: Making a new science*. Open Road Media, 2011.
- [44] Ary L Goldberger, Luis AN Amaral, Jeffrey M Hausdorff, Plamen Ch Ivanov, C-K Peng, and H Eugene Stanley. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proceedings of the national academy of sciences*, 99(suppl 1):2466–2472, 2002.
- [45] Edward Oczeretko, Marta Borowska, Agnieszka Kitlas, Andrzej Borusiewicz, and Malgorzata Sobolewska-Siemieniuk. Fractal analysis of medical images in the irregular regions of interest. In *2008 8th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, pages 1–6. IEEE, 2008.
- [46] Marcin Czyz, Arion Kapinas, James Holton, Renata Pyzik, Bronek M Boszczyk, and Nasir A Quraishi. The computed tomography-based fractal analysis of trabecular bone structure may help in detecting decreased quality of bone before urgent spinal procedures. *The Spine Journal*, 17(8):1156–1162, 2017.
- [47] José Antonio Fiz, Enrique Monte-Moreno, Felipe Andreo, Santiago José Auteri, José Sanz-Santos, Pere Serra, Gloria Bonet, Eva Castellà, and Juan Ruiz Manzano. Fractal dimension analysis of malignant and benign endobronchial ultrasound nodes. *BMC medical imaging*, 14(1):22, 2014.
- [48] Ian Pilgrim and Richard Taylor. Fractal analysis of time-series data sets: Methods and challenges. In *Fractal Analysis*. IntechOpen, 2018.

- [49] Harold Edwin Hurst. The Nile : a general account of the river and the utilization of its waters. *International Affairs*, 29(1):115–115, 01 1953. ISSN 0020-5850.
- [50] Albert Einstein. Elementare theorie der brownschen bewegung. *Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie*, 14(17):235–239, 1908.
- [51] P Borys. Sztuczki karciane, wylewy nilu i wykładnik hursta (card tricks, Nile effusions and Hurst exponent). *FOTON (PHOTON)*, 113:4–22, 2011.
- [52] Katarzyna Zeug. Rekonstrukcja przestrzeni stanów na podstawie jednowymiarowego ekonomicznego szeregu czasowego. *Studia Ekonomiczne/Akademia Ekonomiczna w Katowicach*, (36 Zastosowania metod matematycznych w ekonomii i zarządzaniu):227–241, 2005.
- [53] Carl Rhodes and Manfred Morari. The false nearest neighbors algorithm: An overview. *Computers & Chemical Engineering*, 21:S1149–S1154, 1997.
- [54] Monika Miśkiewicz-Nawrocka. *Zastosowanie wykładników Lapunowa do analizy ekonomicznych szeregów czasowych*. Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, 2012.
- [55] Toshio Kobayashi, Kiwamu Misaki, Hiroki Nakagawa, Shigeki Madokoro, Tadaaki Ota, Hisataka Ihara, Kyoko Tsuda, Yumiko Umezawa, Jyunichi Murayama, and Kiminori Isaki. Correlation dimension of the human sleep electroencephalogram. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 54(1):11–16, 2000.
- [56] Holger Kantz and Thomas Schreiber. *Nonlinear time series analysis*, volume 7. Cambridge university press, 2004.
- [57] Gemma Lancaster, Dmytro Iatsenko, Aleksandra Pidde, Valentina Ticcinelli, and Aneta Stefanovska. Surrogate data for hypothesis testing of physical systems. *Physics Reports*, 748:1–60, 2018.
- [58] Thomas Schreiber and Andreas Schmitz. Surrogate time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 142(3-4):346–382, 2000.
- [59] Claude Elwood Shannon. A mathematical theory of communication. *Bell system technical journal*, 27(3):379–423, 1948.

- [60] Christoph Adami. The use of information theory in evolutionary biology. *arXiv preprint arXiv:1112.3867*, 2011.
- [61] William B Sherwin. Entropy and information approaches to genetic diversity and its expression: genomic geography. *Entropy*, 12(7):1765–1798, 2010.
- [62] Jeong-Hyeon Park, Sooyong Kim, Cheol-Hyun Kim, Andrzej Cichocki, and Kyungsik Kim. Multiscale entropy analysis of eeg from patients under different pathological conditions. *Fractals*, 15(04):399–404, 2007.
- [63] Luiz Eduardo Virgilio Silva, Renata Maria Lataro, Jaci Airtton Castania, Carlos Alberto Aguiar da Silva, Jose Fernando Valencia, Luiz Otavio Murta Jr, Helio Cesar Salgado, Rubens Fazan Jr, and Alberto Porta. Multiscale entropy analysis of heart rate variability in heart failure, hypertensive, and sinoaortic-denervated rats: classical and refined approaches. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 311(1):R150–R156, 2016.
- [64] Xu Zhang and Ping Zhou. Sample entropy analysis of surface emg for improved muscle activity onset detection against spurious background spikes. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 22(6):901–907, 2012.
- [65] C-K Peng, Sergey V Buldyrev, Shlomo Havlin, Michael Simons, H Eugene Stanley, and Ary L Goldberger. Mosaic organization of dna nucleotides. *Physical review e*, 49(2):1685, 1994.
- [66] C-K Peng, Shlomo Havlin, H Eugene Stanley, and Ary L Goldberger. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 5(1):82–87, 1995.
- [67] Eduardo Rodriguez, Juan C Echeverria, and Jose Alvarez-Ramirez. Detrended fluctuation analysis of heart intrabeat dynamics. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 384(2):429–438, 2007.
- [68] Zhaohua Wu and Norden E Huang. Ensemble empirical mode decomposition: a noise-assisted data analysis method. *Advances in adaptive data analysis*, 1(01):1–41, 2009.

- [69] Maria E Torres, Marcelo A Colominas, Gastón Schlotthauer, and Patrick Flandrin. A complete ensemble empirical mode decomposition with adaptive noise. In *2011 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, pages 4144–4147. IEEE, 2011.
- [70] Petre Caraiani. Evidence of multifractality from emerging european stock markets. *PloS one*, 7(7):e40693, 2012.
- [71] Jan W Kantelhardt, Stephan A Zschiegner, Eva Koscielny-Bunde, Shlomo Havlin, Armin Bunde, and H Eugene Stanley. Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 316(1):87–114, 2002.
- [72] Danuta Makowiec, Aleksandra Rynkiewicz, R Gałaska, J Wdowczyk-Szulc, and M Żarczyńska-Buchowiecka. Reading multifractal spectra: aging by multifractal analysis of heart rate. *EPL (Europhysics Letters)*, 94(6):68005, 2011.
- [73] A Eke, P Herman, L Kocsis, and LR Kozak. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiological measurement*, 23(1):R1, 2002.
- [74] Espen Alexander Fürst EAFI Ihlen. Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in matlab. *Frontiers in physiology*, 3:141, 2012.
- [75] Jia-Rong Yeh, Shou-Zen Fan, and Jiann-Shing Shieh. Human heart beat analysis using a modified algorithm of detrended fluctuation analysis based on empirical mode decomposition. *Medical engineering & physics*, 31(1):92–100, 2009.
- [76] Xi-Yuan Qian, Gao-Feng Gu, and Wei-Xing Zhou. Modified detrended fluctuation analysis based on empirical mode decomposition for the characterization of anti-persistent processes. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 390(23-24):4388–4395, 2011.
- [77] J Gierałtowski, JJ Żebrowski, and R Baranowski. Multiscale multifractal analysis of heart rate variability recordings with a large number of occurrences of arrhythmia. *Physical Review E*, 85(2):021915, 2012.
- [78] Bruno Lashermes, Patrice Abry, and Pierre Chainais. New insights into the estimation of scaling exponents. *International Journal of Wavelets, Multiresolution and Information Processing*, 2(04):497–523, 2004.

- [79] Peter Mukli, Zoltan Nagy, and Andras Eke. Multifractal formalism by enforcing the universal behavior of scaling functions. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 417:150–167, 2015.
- [80] Frigyes Samuel Racz, Orestis Stylianou, Peter Mukli, and Andras Eke. Multifractal dynamic functional connectivity in the resting-state brain. *Frontiers in Physiology*, 9:1704, 2018.
- [81] Didier Delignières, Zainy MH Almurad, Clément Roume, and Vivien Marmelat. Multifractal signatures of complexity matching. *Experimental brain research*, 234(10):2773–2785, 2016.
- [82] GE Powell and IC Percival. A spectral entropy method for distinguishing regular and irregular motion of hamiltonian systems. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 12(11):2053, 1979.
- [83] Steven M Pincus. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(6):2297–2301, 1991.
- [84] Joshua S Richman and J Randall Moorman. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 278(6):H2039–H2049, 2000.
- [85] Weiting Chen, Zhizhong Wang, Hongbo Xie, and Wangxin Yu. Characterization of surface emg signal based on fuzzy entropy. *IEEE Transactions on neural systems and rehabilitation engineering*, 15(2):266–272, 2007.
- [86] Madalena Costa, Ary L Goldberger, and C-K Peng. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Physical review letters*, 89(6):068102, 2002.
- [87] Madalena Costa, C-K Peng, Ary L Goldberger, and Jeffrey M Hausdorff. Multiscale entropy analysis of human gait dynamics. *Physica A: Statistical Mechanics and its applications*, 330(1):53–60, 2003.
- [88] Madalena Costa, Ary L Goldberger, and C-K Peng. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical review E*, 71(2):021906, 2005.
- [89] Hsien-Tsai Wu, Yuan-Hong Jiang, An-Bang Liu, Chun-Wei Liu, Yu-Nian Ou, Hann-Chorng Kuo, and Cheuk-Kwan Sun. Multiscale entropy analysis of surface

- electromyographic signals from the urethral sphincter as a prognostic indicator for surgical candidates with primary bladder neck obstruction. *Entropy*, 17(12):8089–8098, 2015.
- [90] Prodromos A Kaplanis, Constantinos S Pattichis, Damjan Zazula, et al. Multiscale entropy-based approach to automated surface emg classification of neuromuscular disorders. *Medical & biological engineering & computing*, 48(8):773–781, 2010.
- [91] Wilfredo Palma. *Time series analysis*. John Wiley & Sons, 2016.
- [92] David A Dickey and Wayne A Fuller. Distribution of the estimators for autoregressive time series with a unit root. *Journal of the American statistical association*, 74(366a):427–431, 1979.
- [93] Said E Said and David A Dickey. Testing for unit roots in autoregressive-moving average models of unknown order. *Biometrika*, 71(3):599–607, 1984.
- [94] Denis Kwiatkowski, Peter CB Phillips, Peter Schmidt, and Yongcheol Shin. Testing the null hypothesis of stationarity against the alternative of a unit root: How sure are we that economic time series have a unit root? *Journal of econometrics*, 54(1-3):159–178, 1992.
- [95] Matthew B Kennel, Reggie Brown, and Henry DI Abarbanel. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Physical review A*, 45(6):3403, 1992.
- [96] J-P Eckmann, S Oliffson Kamphorst, David Ruelle, and S Ciliberto. Liapunov exponents from time series. *Physical Review A*, 34(6):4971, 1986.
- [97] Peter Grassberger and Itamar Procaccia. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 9(1-2):189–208, 1983.
- [98] Davor Horvatic, H Eugene Stanley, and Boris Podobnik. Detrended cross-correlation analysis for non-stationary time series with periodic trends. *EPL (Europhysics Letters)*, 94(1):18007, 2011.
- [99] Hubert W Lilliefors. On the kolmogorov-smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American statistical Association*, 62(318):399–402, 1967.

-
- [100] Theodore W Anderson and Donald A Darling. Asymptotic theory of certain "goodness of fit" criteria based on stochastic processes. *The annals of mathematical statistics*, pages 193–212, 1952.
- [101] P Wałęga, R Herman, and T Popiela. Long term results of anorectal functioning in patients with anterior resection of the rectum. *Pol Prz Chir*, 73:327–39, 2001.
- [102] Z. Wadja, G. Champault, and J.M. Schiappa. *Proceedings of the EuroSurgery 2002: Lisbon, Portugal, June 5-7, 2002*. Monduzzi International proceedings division, 2002. ISBN 9788832326031. URL <https://books.google.pl/books?id=5spuAAAACAAJ>.
- [103] Francesca Giandomenico, Teresa Gavaruzzi, Lorella Lotto, Paola Del Bianco, Andrea Barina, Alessandro Perin, and Salvatore Pucciarelli. Quality of life after surgery for rectal cancer: a systematic review of comparisons with the general population. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 9(9):1227–1242, 2015.
- [104] Alice M Couwenberg, Johannes PM Burbach, Wilhelmina MU van Grevenstein, Anke B Smits, Esther CJ Consten, Anandi HW Schiphorst, Niels AT Wijffels, Joost T Heikens, Martijn PW Intven, and Helena M Verkooijen. Effect of neoadjuvant therapy and rectal surgery on health-related quality of life in patients with rectal cancer during the first 2 years after diagnosis. *Clinical colorectal cancer*, 2018.